

明 細 書

2-ナフチルイミノ-1, 3-チアジン誘導体

技術分野

- [0001] 本発明は、カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する2-ナフチルイミノ-1, 3-チアジン誘導体及びその医薬用途に関する。

背景技術

- [0002] カンナビノイドは、1960年にマリファナの活性物質の本体として発見され、その作用は、中枢神経系作用(幻覚、多幸感、時間空間感覚の混乱等)、及び末梢細胞系作用(免疫抑制、抗炎症、鎮痛作用等)であることが見出された。

その後、内在性カンナビノイド受容体アゴニストとして、アラキドン酸含有リン脂質から産生されるアナンダミドや2-アラキドノイルグリセロールが発見された。これら内在性アゴニストは、中枢神経系作用及び末梢細胞系作用を発現することが知られているが、さらに、非特許文献1には、アナンダミドの心血管への作用も報告されている。

カンナビノイド受容体としては、1990年にカンナビノイド1型受容体が発見され、脳などの中枢神経系に分布することがわかり、そのアゴニストは神経伝達物質の放出を抑制し、幻覚などの中枢作用を示すことがわかった。また、1993年にはカンナビノイド2型受容体が発見され、脾臓などの免疫系組織に分布することがわかり、そのアゴニストは免疫系細胞や炎症系細胞の活性化を抑制し、免疫抑制作用、抗炎症作用、鎮痛作用を示すことがわかった(非特許文献2)。また、非特許文献3にはカンナビノイド受容体アゴニストの Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール等が、気管支拡張作用を有することが開示されている。さらに、特許文献1にはカンナビノイド受容体アゴニストが、抗搔痒作用を有することが開示されている。

カンナビノイド受容体アゴニストとして、イソインドリノン誘導体(特許文献2)、ピラゾール誘導体(特許文献3)、キノロン誘導体(特許文献4及び特許文献5)、ピリドン誘導体(特許文献6)、チアジン誘導体(特許文献7及び特許文献8)などが知られている。

特許文献1: 国際公開第03/035109号パンフレット

特許文献2: 国際公開第97/29079号パンフレット

特許文献3: 国際公開第98/41519号パンフレット

特許文献4: 国際公開第99/02499号パンフレット

特許文献5: 国際公開第00/40562号パンフレット

特許文献6: 国際公開第02/053543号パンフレット

特許文献7: 国際公開第01/19807号パンフレット

特許文献8: 国際公開第02/072562号パンフレット

非特許文献1: ハイパーテンション(Hypertension) 1997年、第29巻、p. 1204-1210

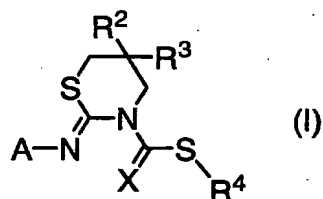
非特許文献2: ネイチャー(Nature) 1993年、第365巻、p. 61-65

非特許文献3: ジャーナル オブ カンナビス セラペウティックス(Journal of Cannabis Therapeutics) 2002年、2巻1号、p. 59-71

発明の開示

- [0003] カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する化合物及び該化合物を有効成分として含有する医薬組成物を創製し、鎮痛剤、疼痛治療剤、抗搔痒剤、又は気管支拡張剤を提供する。
- [0004] 本発明者らは以下に示す2-ナフチルイミノ-1, 3-チアジン誘導体が強いカンナビノイド受容体アゴニスト作用を有すること、およびそれらを有効成分として含有する鎮痛剤、疼痛治療剤、抗搔痒剤、又は気管支拡張剤として有効であることを見出した。
- [0005] すなわち、本発明は、1) 一般式(I):

[化1]



(式中、 R^2 及び R^3 は同一又は異なってC2-C4アルキル、C2-C4アルケニル、C1-C4アルコキシC1-C4アルキル、置換されていてもよいアミノC1-C4アルキル又はC3-C6シクロアルキルC1-C4アルキル;又は

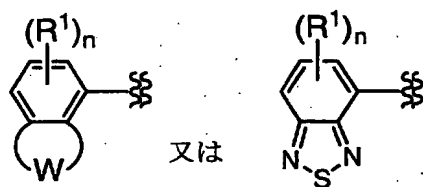
R^2 及び R^3 は隣接する炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい5～8員の非芳香族炭素環又は置換されていてもよい5～8員の非芳香族複素環を形成してもよい；

R^4 はC1-C6アルキル、ヒドロキシC1-C6アルキル、置換されていてもよいアミノC1-C6アルキル、又はC1-C6アルコキシC1-C6アルキル；

Xは酸素原子又は硫黄原子；

Aは式：

[化2]



(式中、 R^1 は同一又は異なって、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアラールキルオキシ、シクロアルキル、ハロゲン原子、ヒドロキシ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、置換されていてもよいカルバモイル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、置換されていてもよいアミノアルキル、アルコキシイミノアルキル、アルコキシアルコキシ、アルキルチオアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、カルボキシアルコキシ、アルキルスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい非芳香族複素環式基、シアノ、シアノアルコキシ、又は式： $-C(=O)-R^H$ (R^H は水素原子、アルキル、置換されていてもよいアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環式基)で示される基；

Wは(置換されていてもよいヘテロ原子)を介在してもよいC2-C6アルキレン又は(置換されていてもよいヘテロ原子)を介在してもよいC2-C4アルケニレン)；

nは0～7の整数)で示される化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

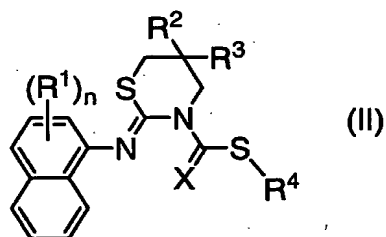
2) R^2 及び R^3 は隣接する炭素原子と一緒にあって、5または6員の炭素環を形成する

1) 記載の化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

3) Wが $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ である1)又は2)記載の化合物、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

4) 一般式(II)：

[化3]



(式中、 R^1 は同一又は異なって、アルキル、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、ハロゲン原子、ヒドロキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、又はアルコキシカルボニルアルコキシ；

R^2 及び R^3 は同一又は異なってC2-C4アルキル；又は

R^2 及び R^3 は隣接する炭素原子と一緒にあって、5または6員のシクロアルカンを形成してもよい；

R^4 はC1-C6アルキル；

Xは酸素原子又は硫黄原子；

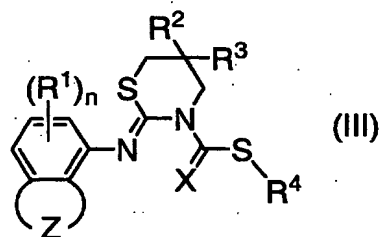
nは0-7の整数)で示される化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

5) R^1 が、フッ素原子、塩素原子、ジメチルアミノ、シアノ又はt-ブトキシカルボニルメトキシである4)記載の化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

6) nが0又は1である4)又は5)記載の化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

7) 一般式(III)：

[化4]



(式中、 R^1 は同一又は異なって、アルキル、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、ハロゲン原子、ヒドロキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、又はアルコキシカルボニルアルコキシ；

R^2 及び R^3 は同一又は異なってC2-C4アルキル；又は

R^2 及び R^3 は隣接する炭素原子と一緒にあって、5または6員のシクロアルカンを形成してよい；

R^4 はC1-C6アルキル；

Xは酸素原子又は硫黄原子；

Zは $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ；

nは0から3の整数)で示される化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

8) Zが $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である7)記載の化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

9) Zが $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ である7)記載の化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

10) nが0である7)～9)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

11) R^2 及び R^3 は隣接する炭素原子を含む6員のシクロアルカンである4)～10)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

12) R^2 及び R^3 が同一又は異なってC2-C3アルキルである1)又は3)～10)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

13) R^4 がメチル又はエチルである1)～12)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

14) 1)～13)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物。

15) カンナビノイド受容体アゴニストである1)～13)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物。

16) 鎮痛剤として使用される14)又は15)記載の医薬組成物。

17) 疼痛治療剤として使用される14)又は15)記載の医薬組成物。

18) 抗搔痒剤として使用される14)又は15)記載の医薬組成物。

19) 気管支拡張剤として使用される14)又は15)記載の医薬組成物。

20) 1)～13)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を投与することを特徴とするカンナビノイド受容体に関連する疾患の治療方法。

21) カンナビノイド受容体に関連する疾患の治療剤を製造するための1)～13)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物の使用。

[0006] 以下に各用語の意味を説明する。各用語は本明細書中、統一した意味で使用し、単独で用いられる場合も、又は他の用語と組み合わせられて用いられる場合も、同一の意味で用いられる。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

「ヘテロ原子」とは、窒素原子、酸素原子、硫黄原子を包含する。

「アルキル」とは、炭素数1～10の直鎖状又は分枝状のアルキルを包含し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、neo-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシルなどが挙げられる。特に、炭素数1～4の直鎖又は分枝状のアルキルが好ましく、具体的には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチルが好ましい。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「アルキル」を意味する。

「シクロアルキルアルキル」とは、下記「シクロアルキル」で1個以上置換された上記「アルキル」を包含し、例えば、シクロプロピルメチル、2-シクロペンチルエチル、2-シ

クロヘキシルエチル、2-シクロヘキシルプロピル等が挙げられる。

「ヒドロシアルキル」とは、「ヒドロシ」で1個以上置換された上記「アルキル」を包含し、例えば、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピルなどが挙げられる。

「アルコシアルキル」とは、下記「アルコシ」で1個以上置換された上記「アルキル」を包含し、例えば、メキシメチル、2-メキシエチル、2-エトキシエチル、3-メキシプロピル等が挙げられる。

「アルキルチオアルキル」とは、下記「アルキルチオ」で1個以上置換された上記「アルキル」を包含し、例えば、メチルチオメチル、2-メチルチオエチル、2-エチルチオエチル、3-メチルチオプロピル等が挙げられる。

「置換されていてもよいアミノアルキル」とは、下記「置換されていてもよいアミノ」で1個以上置換された上記「アルキル」を包含し、例えば、メチルアミノメチル、2-ジメチルアミノエチル、2-ジエチルアミノエチル、3-ジメチルアミノプロピル等が挙げられる。

。

「アルコシイミノアルキル」とは、下記「アルコシ」で置換されたイミノ基で1個以上置換された上記「アルキル」を包含し、例えば、メキシイミノメチル、2-メキシイミノエチル、2-エトキシイミノエチル、2-メキシイミノプロピル等が挙げられる。

「アルケニル」とは、上記「アルキル」に1個又はそれ以上の二重結合を有する炭素数2-8個の直鎖状又は分枝状のアルケニルを包含し、例えば、ビニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、1,3-ブタジエニル、3-メチル-2-ブテニル等が挙げられる。特に、炭素数2-4の直鎖又は分枝状のアルケニルが好ましく、具体的には、アリル、イソプロペニル、3-ブテニルが好ましい。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「アルケニル」を意味する。

「アルキニル」とは、上記「アルキル」に1個又はそれ以上の三重結合を有する炭素数2-8個の直鎖状又は分枝状のアルキニルを包含し、例えば、エチニル、プロパルギル等が挙げられる。特に、炭素数2-4の直鎖又は分枝状のアルキニルが好ましく、具体的には、プロパルギルが好ましい。

「ハロアルキル」とは、上記「アルキル」に1以上のハロゲンが置換した基を意味し、

例えば、クロロメチル、ジクロロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロエチル(例えば、2-クロロエチル等)、ジクロロエチル(例えば、1, 2-ジクロロエチル、2, 2-ジクロロエチル等)、クロロプロピル(例えば、2-クロロプロピル、3-クロロプロピル等)等が挙げられる。C1〜C3ハロアルキルが好ましい。

「(置換されていてもよいヘテロ原子)を介在してもよいC₂-C₆アルキレン」とは、アルキルで置換されていてもよい1-3個のヘテロ原子を介在してもよい炭素数2-6の直鎖状又は分枝状のアルキレンを包含する。置換基としては、上記「アルキル」、下記「アラルキル」、下記「アリール」、下記「ヘテロアリール」、下記「アシル」、または下記「アルコシカルボニル」等が挙げられる。例えば、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $\text{-SCH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{-}$ 、 $\text{-OCCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $\text{-OCH}_2\text{O}-$ 、 $\text{-N(CH}_3\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 等が挙げられる。好ましくは、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $\text{-OCH}_2\text{O}-$ 、 $\text{-N(CH}_3\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ が挙げられる。

「(置換されていてもよいヘテロ原子)を介在してもよいC2-C4アルケニレン」とは、アルキルで置換されていてもよい1-2個のヘテロ原子を介在してもよい炭素数2-4の直鎖状又は分枝状のアルケニレンを包含する。置換基としては、上記「アルキル」、下記「アラルキル」、下記「アリール」、下記「ヘテロアリール」、下記「アシル」、または下記「アルコキシカルボニル」等が挙げられる。例えば、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 等が挙げられる。好ましくは、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ である。

「シクロアルカン」とは、炭素数3～10のシクロアルカンを包含し、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン等が挙げられる。好ましくは、炭素数5～8のシクロアルカンであり、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンが挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の員を有する「シクロアルカン」を意味する。

「炭素環」とは、二重結合及び／又は三重結合を1個以上有してもよい3～10の員をの炭素環を包含し、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘプタン、シクロヘプテン、シクロオクテン等が挙げられる。好ましくは、炭素数5～8のシクロアルカンであり、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンが挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の員を有する「炭素環」を意味する。

「非芳香族炭素環」とは、二重結合及び／又は三重結合を1個以上有してもよい3～10員の非芳香族炭素環を包含し、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘプタン、シクロヘプテン、シクロオクテン等が挙げられる。好ましくは、炭素数5～8のシクロアルカンであり、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンが挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の員を有する「非芳香族炭素環」を意味する。

「シクロアルキル」とは、炭素数3～10のシクロアルキルを包含し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。好ましくは、炭素数3～6のシクロアルキルであり、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「シクロアルキル」を意味する。

「アリール」とは、炭素数6～14のアリールを包含し、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル等が挙げられる。特に、フェニル、ナフチルが好ましい。

「アラルキル」とは、上記「アルキル」に上記「アリール」が置換した基を包含し、例えば、ベンジル、フェニルエチル(例えば、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル)、フェニルプロピル(例えば、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル等)、ナフチルメチル(例えば、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等)等が挙げられる。特に、ベンジル、ナフチルメチルが好ましい。

「ヘテロアリール」とは、窒素原子、酸素原子、および／又は硫黄原子を1～4個含む炭素数1～9のヘテロアリールを包含し、例えば、フリル(例えば、2-フリル、3-フリル)

ル)、チエニル(例えば、2-チエニル、3-チエニル)、ピロリル(例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル)、イミダゾリル(例えば、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル)、ピラゾリル(例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、トリアゾリル(例えば、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)、テトラゾリル(例えば、1-テトラゾリル、2-テトラゾリル、5-テトラゾリル)、オキサゾリル(例えば、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル)、イソキサゾリル(例えば、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル)、チアゾリル(例えば、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、チアジアゾリル、イソチアゾリル(例えば、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル)、ピリジル(例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、ピリダジニル(例えば、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、ピリミジニル(例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル)、フラザニル(例えば、3-フラザニル)、ピラジニル(例えば、2-ピラジニル)、オキサジアゾリル(例えば、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)、ベンゾフリル(例えば、2-ベンゾ[b]フリル、3-ベンゾ[b]フリル、4-ベンゾ[b]フリル、5-ベンゾ[b]フリル、6-ベンゾ[b]フリル、7-ベンゾ[b]フリル)、ベンゾチエニル(例えば、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、4-ベンゾ[b]チエニル、5-ベンゾ[b]チエニル、6-ベンゾ[b]チエニル、7-ベンゾ[b]チエニル)、ベンズイミダゾリル(例えば、1-ベンズイミダゾリル、2-ベンズイミダゾリル、4-ベンズイミダゾリル、5-ベンズイミダゾリル)、ジベンゾフリル、ベンゾオキサゾリル、キノキサリル(例えば、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、6-キノキサリニル)、シンノリニル(例えば、3-シンノリニル、4-シンノリニル、5-シンノリニル、6-シンノリニル、7-シンノリニル、8-シンノリニル)、キナゾリル(例えば、2-キナゾリニル、4-キナゾリニル、5-キナゾリニル、6-キナゾリニル、7-キナゾリニル、8-キナゾリニル)、キノリル(例えば、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリル)、フタラジニル(例えば、1-フタラジニル、5-フタラジニル、6-フタラジニル)、イソキノリル(例えば、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル)、プリル、プテリジニル(例えば、2-プテリジニル、4-プテリジニル、6-プテリジニル、7-プテリジニル)、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル(例えば、1-アクリジニル、2-アクリジニル、3-アクリジニル、4-アク

リジニル、9-アクリジニル)、インドリル(例えば、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル)、イソインドリル、ファナジニル(例えば、1-フェナジニル、2-フェナジニル)またはフェノチアジニル(例えば、1-フェノチアジニル、2-フェノチアジニル、3-フェノチアジニル、4-フェノチアジニル)等が挙げられる。

「非芳香族複素環式基」とは、窒素原子、酸素原子、および／又は硫黄原子を1〜4個含む炭素数1〜9の非芳香環式基を包含し、例えば、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、ピロリジノ、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル、ピペラジノ、2-ピペラジニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、モルホリノ、テトラヒドロピラニル等が挙げられる。特に、モルホリノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノが好ましい。

「非芳香族複素環」とは、窒素原子、酸素原子、および／又は硫黄原子を1〜4個含む炭素数1〜9の非芳香環を包含し、例えば、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、ピペリジン、モルホリン等が挙げられる。特に、テトラヒドロピラン、ピペリジンが好ましい。

「アルコキシ」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同意義である。「アルコキシ」としては、例えば、メキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ、n-ヘプチルオキシ、n-オクチルオキシなどが挙げられる。特に、炭素数1〜4のアルコキシが好ましく、メキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシが挙げられる。特に炭素数を指定した場合は、その数の範囲の炭素数を有する「アルコキシ」を意味する。

「ハロアルコキシ」とは、上記「アルコキシ」に1以上のハロゲンが置換した基を意味し、例えば、ジクロロメキシ、ジフルオロメキシ、トリフルオロメキシ、トリフルオロエトキシ(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ等)等が挙げられる。特に、ジフルオロメキシ、トリフルオロメキシが好ましい。

「アリールオキシ」とは、酸素原子に上記「アリール」が1個置換した基を包含し、例えば、フェノキシ、ナフトキシ(例えば、1-ナフトキシ、2-ナフトキシ等)、アントリルオ

キシ(例えば、1-アントリルオキシ、2-アントリルオキシ等)、フェナントリルオキシ(例えば、1-フェナントリルオキシ、2-フェナントリルオキシ等)等が挙げられる。特に、フェノキシ、ナフトキシが好ましい。

「アラルキルオキシ」とは、酸素原子に上記「アラルキル」が1個置換した基を包含し、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等があげられる。特に、ベンジルオキシが好ましい。

「アルコキシアルコキシ」とは、上記「アルコキシ」で置換された上記「アルコキシ」を包含し、例えば、メキシメキシ、エトキシメキシ、n-プロポキシメキシ、イソプロポキシメキシ、1-メキシエトキシ、2-メキシエトキシなどが挙げられる。

特に、1-メキシエトキシ、2-メキシエトキシが好ましい。

「アルキルチオアルコキシ」とは、下記「アルキルチオ」で置換された上記「アルコキシ」を包含し、例えば、メチルチオメキシ、エチルチオメキシ、n-プロピルチオメキシ、イソプロピルチオメキシ、1-メチルチオエトキシ、2-メチルチオエトキシなどが挙げられる。特に、1-メチルチオエトキシ、2-メチルチオエトキシが好ましい。

「カルボキシアルコキシ」とは、「カルボキシ」で1個以上置換された上記「アルコキシ」を包含し、例えば、カルボキシメキシ、2-カルボキシエトキシ等が挙げられる。

「アルコキシカルボニルアルコキシ」とは、上記「アルコキシ」に下記「アルコキシカルボニル」が置換した基を意味し、例えば、メキシカルボニルメキシ、エトキシカルボニルメキシ、n-プロポキシカルボニルメキシ、i-プロポキシカルボニルメキシ、n-ブトキシカルボニルメキシ、i-ブトキシカルボニルメキシ、sec-ブトキシカルボニルメキシ、tert-ブトキシカルボニルメキシ、2-(tert-ブトキシカルボニル)エトキシ、2-(n-ペンチルオキシカルボニル)エトキシ、2-(n-ヘキシルオキシカルボニル)エトキシ、n-ヘプチルオキシカルボニルメキシ、n-オクチルオキシカルボニルメキシ等が挙げられる。特に、tert-ブトキシカルボニルメキシ、2-(tert-ブトキシカルボニル)エトキシが好ましい。

「シアノアルコキシ」とは、「シアノ」で1個以上置換された上記「アルコキシ」を包含し、例えば、シアノメキシ、2-シアノエトキシ等が挙げられる。

「アルキルチオ」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同意義である。「アルキルチ

オ」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、t-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、n-ヘキシルチオ等が挙げられる。特に、炭素数1〜4の直鎖又は分枝状のアルキルチオが好ましく、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、t-ブチルチオが好ましい。

「置換されていてもよいアミノ」としては、非置換アミノ、C1-C4アルキルアミノ、(C1-C4アルキル)カルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、N-(C1-C4アルキル)カルボニルC1-C4アルキルアミノ、アラルキルアミノ、C1-C4アルキルスルホニルアミノ、C2-C4アルケニルオキシカルボニルアミノ、(C1-C4アルコキシ)カルボニルアミノ、C2-C4アルケニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノが挙げられる。特に、非置換アミノ、C1-C4アルキルアミノ、(C1-C4アルキル)カルボニルアミノ、(C1-C4アルコキシ)カルボニルアミノが好ましい。

C1-C4アルキルアミノとは、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、i-プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、プロピルメチルアミノが挙げられる。(C1-C4アルキル)カルボニルアミノとは、例えば、アセチルアミノ、ホルミルアミノ、プロピオニルアミノが挙げられる。アリールカルボニルとは、例えば、ベンゾイルアミノが挙げられる。N-(C1-C4アルキル)カルボニルアルキルアミノとは、例えば、N-アセチルメチルアミノが挙げられる。アラルキルアミノとは、例えば、ベンジルアミノ、1-フェニルエチルアミノ、2-フェニルエチルアミノ、1-フェニルプロピルアミノ、2-フェニルプロピルアミノ、3-フェニルプロピルアミノ、1-ナフチルメチルアミノ、2-ナフチルメチルアミノ、ジベンジルアミノが挙げられる。C1-C4アルキルスルホニルアミノとは、例えば、メタンスルホニルアミノ、エタンスルホニルアミノが挙げられる。C2-C4アルケニルオキシカルボニルアミノとは、例えば、ビニルオキシカルボニルアミノ、アリルオキシカルボニルアミノが挙げられる。(C1-C4アルコキシ)カルボニルアミノとは、例えば、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノが挙げられる。C2-C4アルケニルアミノとは、例えば、ビニルアミノ、アリルアミノが挙げられる。アリールカルボニルアミノとは、例えば、ベンゾイルアミノが挙げられる。ヘテロアリールカルボニルアミノとは、例えば、ピリジンカルボニ

ルアミノが挙げられる。

「アシル」とは、水素以外の基が置換したカルボニル基を意味し、例えば、アルキルカルボニル(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、ラウロイル等)、アルケニルカルボニル(例えば、アクリロイル、メタアクリロイル)、シクロアルキルカルボニル(例えば、シクロプロパンカルボニル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル等)、アリールカルボニル(ベンゾイル、ナフトイル等)、ヘテロアリールカルボニル(ピリジルカルボニル等)が挙げられる。これらの基はさらにアルキル、ハロゲン等の置換基で置換されていてもよい。例えば、アルキルが置換したアリールカルボニルとしてはトルオイル基、ハロゲンが置換したアルキルカルボニル基としてはトリフルオロアセチル基等が挙げられる。

「アルコキシカルボニル」とは、カルボニルに上記「アルコキシ」が置換した基を意味し、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、*i*-プロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニル、*i*-ブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、*n*-ペンチルオキシカルボニル、*n*-ヘキシルオキシカルボニル、*n*-ヘプチルオキシカルボニル、*n*-オクチルオキシカルボニル等が挙げられる。特に、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等が好ましい。

「置換されていてもよいカルバモイル」の置換基としては、アルキル(例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル等)、アシル(例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ベンゾイル等)等が挙げられる。カルバモイル基の窒素原子が、これらの置換基でモノ置換またはジ置換されていてもよい。「置換されていてもよいカルバモイル」としては、カルバモイル、*N*-メチルカルバモイル、*N*-エチルカルバモイル等が好ましい。

「アルキルスルフィニル」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同意義であり、「アルキルスルフィニル」としては、例えば、メタンスルフィニル、エタンスルフィニル等が挙げられる。

「アルキルスルホニル」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同意義であり、「アルキルスルホニル」としては、例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル等が挙げられ

る。

「アルキルスルホニルオキシ」のアルキルスルホニル部分は、上記「アルキルスルホニル」と同意義であり、「アルキルスルホニルオキシ」としては、例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ等が挙げられる。

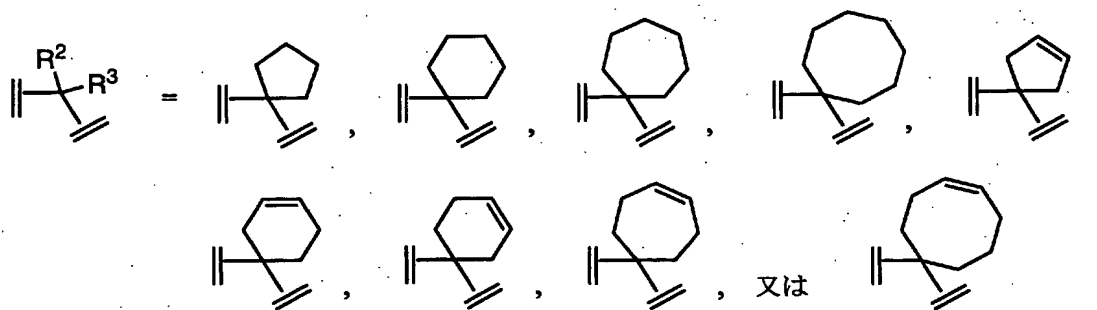
「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよい非芳香族炭素環」、「置換されていてもよい非芳香族複素環」、「置換されていてもよい非芳香族複素環式基」、「置換されていてもよいアリールオキシ」又は「置換されていてもよいアラルキルオキシ」が置換基を有する場合、それぞれ同一または異なる1〜4個の置換基で任意の位置が置換されていてもよい。

置換基としては、例えば、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン原子(フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、ハロアルキル(例えば、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CCl_3 等)、ハロアルコキシ、アルキル(例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等)、アルケニル(例えば、ビニル)、ホルミル、アシル(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ピバロイル、ベンゾイル、ピリジンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル等)、アルキニル(例えば、エチニル)、シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)、アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等)、アルコキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、ニトロ、ニトロソ、オキソ、置換されていてもよいアミノ(例えば、アミノ、アルキルアミノ(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等)、ホルミルアミノ、アシルアミノ(例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等)、アジド、アリール(例えば、フェニル等)、アリールオキシ(例えば、フェノキシ)、シアノ、イソシアノ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、メルカプト、アルキルチオ(例えば、メチルチオ、エチルチオ等)、アルキルスルホニル(例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル)、アリールスルホニル(例えば、ベンゼンスルホニル等)、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、ホルミルオキシ、ハロホルミル、オキザロ、メルカプト、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、スルフィノ、スルフォ、スルホアミノ、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、ホルミルオキシ、チオキソ、アルコキシアルコキシ、ア

ルキルチオアルコキシ等が挙げられる。

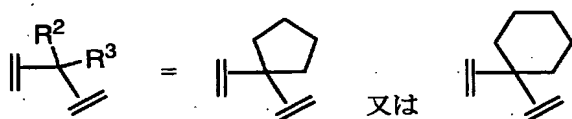
[0007] 「 R^2 及び R^3 は隣接する炭素原子を含む5〜8員の非芳香族炭素環を形成してもよい」の「非芳香族炭素環」としては、下記の基が挙げられる。

[化5]



特に、以下に示す R^2 及び R^3 は隣接する炭素原子を含む5または6員のシクロアルカンが好ましい。

[化6]



[0008] 一般式(I)で示される化合物の $(R^1)_n$ 、 R^2 〜 R^4 、X、およびWにおいて、好ましい置換基の群を(Ia)〜(Ip)で示す。

$(R^1)_n$ は、(Ia)水素原子、ハロゲン原子、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、置換されていてもよいアミノ、シアノ又はアルコキシカルボニルアルコキシ、(Ib)水素原子、ハロゲン原子、アルキル、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、シアノ又はアルコキシカルボニルアルコキシ、(Ic)水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ、シアノ又はアルコキシカルボニルアルコキシ。

R^2 は、(Id) C2-C4アルキル又はC2-C4アルケニル、(Ie) C2-C4アルキル。

R^3 は、(If) C2-C4アルキル又はC2-C4アルケニル、(Ig) C2-C4アルキル。

R^4 は、(Ih) C1-C8アルキル又はC1-C6アルコキシ、(Ii) C1-C8アルキル。

Xは、(Ij) 酸素原子又は硫黄原子。

Wは、(Ik) 置換されていてもよいヘテロ原子が介在してもよいC2-C6アルキレン又

は置換されていてもよいヘテロ原子が介在してもよいC2-C4アルケニレン、(Il) C3-C6アルキレン又はヘテロ原子が介在してもよいC3-C4アルケニレン、(Im) C3-C6アルキレン、(In) ヘテロ原子が介在してもよいC3-C4アルケニレン。

又は、 R^2 及び R^3 は隣接する炭素原子を含む、(Io) 5-8員の炭素環、(Ip) 5-6員のシクロアルカン。

一般式(I)で示される化合物の好ましい一群としては、 $[(R^1)_n, R^2, R^3, R^4, X, W] = [Ia, Id, If, Ih, Ij, Ik], [Ia, Id, If, Ih, Ij, Il], [Ia, Id, If, Ih, Ij, Im], [Ia, Id, If, Ih, Ij, In], [Ia, Id, If, Ii, Ij, Ik], [Ia, Id, If, Ii, Ij, Il], [Ia, Id, If, Ii, Ij, Im], [Ia, Id, If, Ii, Ij, In], [Ia, Id, Ig, Ih, Ij, Ik], [Ia, Id, Ig, Ih, Ij, Il], [Ia, Id, Ig, Ih, Ij, Im], [Ia, Id, Ig, Ih, Ij, In], [Ia, Id, Ig, Ii, Ij, Ik], [Ia, Id, Ig, Ii, Ij, Il], [Ia, Id, Ig, Ii, Ij, Im], [Ia, Id, Ig, Ii, Ij, In], [Ia, Ie, If, Ih, Ij, Ik], [Ia, Ie, If, Ih, Ij, Il], [Ia, Ie, If, Ih, Ij, Im], [Ia, Ie, If, Ih, Ij, In], [Ia, Ie, If, Ii, Ij, Ik], [Ia, Ie, If, Ii, Ij, Il], [Ia, Ie, If, Ii, Ij, Im], [Ia, Ie, If, Ii, Ij, In], [Ia, Ie, Ig, Ih, Ij, Ik], [Ia, Ie, Ig, Ih, Ij, Il], [Ia, Ie, Ig, Ih, Ij, Im], [Ia, Ie, Ig, Ih, Ij, In], [Ia, Ie, Ig, Ii, Ij, Ik], [Ia, Ie, Ig, Ii, Ij, Il], [Ia, Ie, Ig, Ii, Ij, Im], [Ia, Ie, Ig, Ii, Ij, In], [Ib, Id, If, Ih, Ij, Ik], [Ib, Id, If, Ih, Ij, Il], [Ib, Id, If, Ih, Ij, Im], [Ib, Id, If, Ih, Ij, In], [Ib, Id, If, Ii, Ij, Ik], [Ib, Id, If, Ii, Ij, Il], [Ib, Id, If, Ii, Ij, Im], [Ib, Id, If, Ii, Ij, In], [Ib, Id, Ig, Ih, Ij, Ik], [Ib, Id, Ig, Ih, Ij, Il], [Ib, Id, Ig, Ih, Ij, Im], [Ib, Id, Ig, Ih, Ij, In], [Ib, Id, Ig, Ii, Ij, Ik], [Ib, Id, Ig, Ii, Ij, Il], [Ib, Id, Ig, Ii, Ij, Im], [Ib, Id, Ig, Ii, Ij, In], [Ib, Ie, If, Ih, Ij, Ik], [Ib, Ie, If, Ih, Ij, Il], [Ib, Ie, If, Ih, Ij, Im], [Ib, Ie, If, Ih, Ij, In], [Ib, Ie, If, Ii, Ij, Ik], [Ib, Ie, If, Ii, Ij, Il], [Ib, Ie, If, Ii, Ij, Im], [Ib, Ie, If, Ii, Ij, In], [Ib, Ie, Ig, Ih, Ij, Ik], [Ib, Ie, Ig, Ih, Ij, Il], [Ib, Ie, Ig, Ih, Ij, Im], [Ib, Ie, Ig, Ih, Ij, In], [Ib, Ie, Ig, Ii, Ij, Ik], [Ib, Ie, Ig, Ii, Ij, Il], [Ib, Ie, Ig, Ii, Ij, Im], [Ib, Ie, Ig, Ii, Ij, In], [Ic, Id, If, Ih, Ij, Ik], [Ic, Id, If, Ih, Ij, Il], [Ic, Id, If, Ih, Ij, Im], [Ic, Id, If, Ih, Ij, In], [Ic, Id, If, Ii, Ij, Ik], [Ic, Id, If, Ii, Ij, Il], [Ic, Id, If, Ii, Ij, Im], [Ic, Id, If, Ii, Ij, In], [Ic, Id, Ig, Ih, Ij, Ik], [Ic, Id, Ig, Ih, Ij, Il], [Ic, Id, Ig, Ih, Ij, Im], [Ic, Id, Ig, Ih, Ij, In], [Ic, Id, Ig, Ii, Ij, Ik], [Ic, Id, Ig, Ii, Ij, Il], [Ic, Id, Ig, Ii, Ij, Im], [Ic, Id, Ig, Ii, Ij, In], [Ic, Ie, If, Ih, Ij, Ik], [Ic, Ie, If, Ih, Ij, Il], [Ic, Ie, If, Ih, Ij, Im], [Ic, Ie, If, Ih, Ij, In], [Ic, Ie, If, Ii, Ij, Ik], [Ic, Ie, If, Ii, Ij, Il], [Ic, Ie, If, Ii, Ij, Im], [Ic, Ie, If, Ii, Ij, In], [Ic, Ie, Ig, Ih, Ij, Ik], [Ic, Ie, Ig, Ih, Ij, Il],$

$[IIa, IIj, IIi, IIh], [IIa, IIj, IIi, IIi], [IIa, IIk, IIe, IIg], [IIa, IIk, IIe, IIh], [IIa, IIk, IIe, IIi]$
 $, [IIa, IIk, IIi, IIg], [IIa, IIk, IIi, IIh], [IIa, IIk, IIi, IIi], [IIb, IIj, IIe, IIg], [IIb, IIj, IIe, IIh]$
 $], [IIb, IIj, IIe, IIi], [IIb, IIj, IIi, IIg], [IIb, IIj, IIi, IIh], [IIb, IIj, IIi, IIi], [IIb, IIk, IIe, IIg]$
 $], [IIb, IIk, IIe, IIh], [IIb, IIk, IIe, IIi], [IIb, IIk, IIi, IIg], [IIb, IIk, IIi, IIh], [IIb, IIk, IIi,$
 $IIi]$ が挙げられる。

一般式(III)で示される化合物の $(R^1)_n$ 、 $R^2 \sim R^4$ 、およびXにおいて、好ましい置換基の群を(IIIa)～(IIIk)で示す。

(R_n¹) は、(IIIa) 水素原子、ハロゲン原子、アルキル、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、シアノ又はアルコキシカルボニルアルコキシ、(IIIb) 水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよいアミノ、シアノ又はアルコキシカルボニルアルコキシ。

R²は、(IIIc) C2-C4アルキル。

R³は、(III_d) C2-C4アルキル。

R⁴は、(IIIe) C1-C6アルキル、(IIIf) C1-C2アルキル。

Xは、(IIIg)酸素原子又は硫黄原子、(IIIh)酸素原子、(IIIi)硫黄原子。

R²及びR³は隣接する炭素原子を含む、(IIIj) 5〜6員のシクロアルカン、(IIIk) 6員のシクロアルカン。

又は、Zは、(III)-CH₂CH₂CH₂-又は-CH₂CH₂CH₂CH₂-, (III_m)-CH₂CH₂CH₂CH₂-, (III_n)-OCH₂CH₂O-。

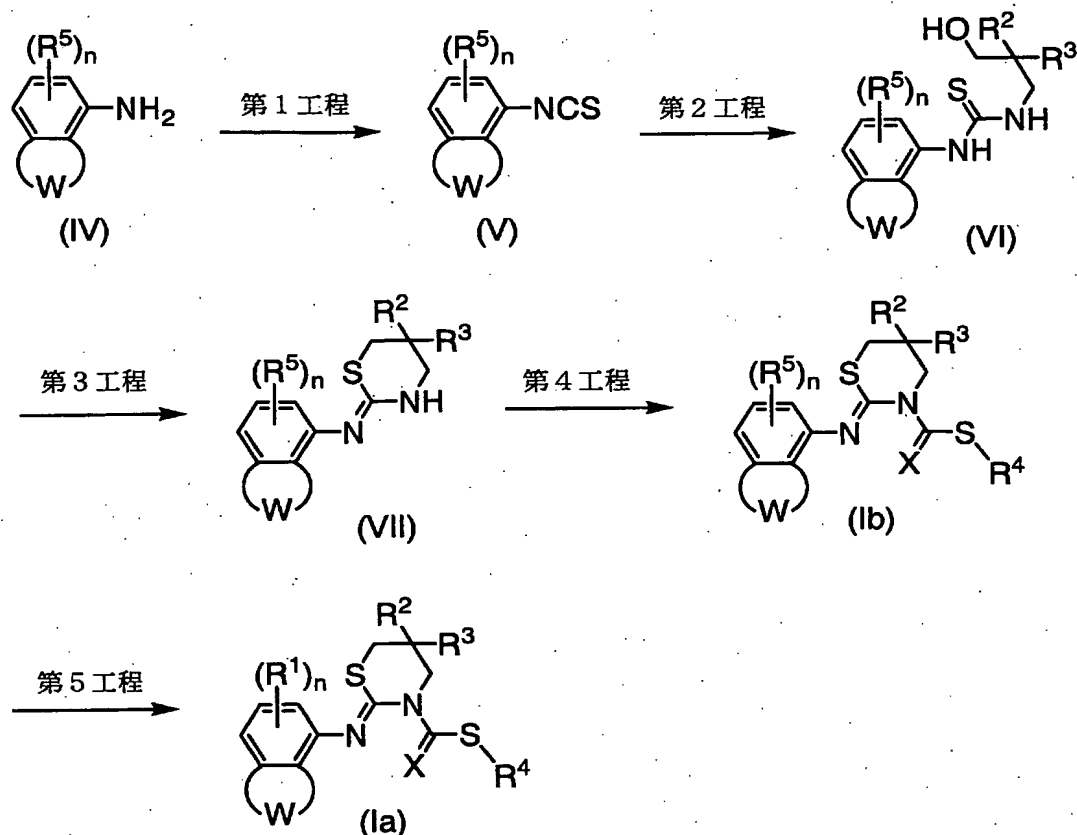
[illegible]

III_d, III_e, III_i, III_m], [III_b, III_c, III_d, III_e, III_i, III_n], [III_b, III_c, III_d, III_f, III_g, III_l], [III_b, III_c, III_d, III_f, III_g, III_m], [III_b, III_c, III_d, III_f, III_g, III_n], [III_b, III_c, III_d, III_f, III_h, III_l], [III_b, III_c, III_d, III_f, III_h, III_m], [III_b, III_c, III_d, III_f, III_h, III_n], [III_b, III_c, III_d, III_f, III_i, III_l], [III_b, III_c, III_d, III_f, III_i, III_m], [III_b, III_c, III_d, III_f, III_i, III_n], 又は $[(R^1)_n, R^2-R^3, R^4, X, Z]$ = [III_a, III_j, III_e, III_g, III_l], [III_a, III_j, III_e, III_g, III_m], [III_a, III_j, III_e, III_g, III_n], [III_a, III_j, III_e, III_h, III_l], [III_a, III_j, III_e, III_h, III_m], [III_a, III_j, III_e, III_h, III_n], [III_a, III_j, III_e, III_i, III_l], [III_a, III_j, III_e, III_i, III_m], [III_a, III_j, III_e, III_i, III_n], [III_a, III_j, III_f, III_g, III_l], [III_a, III_j, III_f, III_g, III_m], [III_a, III_j, III_f, III_g, III_n], [III_a, III_j, III_f, III_h, III_l], [III_a, III_j, III_f, III_h, III_m], [III_a, III_j, III_f, III_h, III_n], [III_a, III_j, III_f, III_i, III_l], [III_a, III_j, III_f, III_i, III_m], [III_a, III_j, III_f, III_i, III_n], [III_a, III_k, III_e, III_g, III_l], [III_a, III_k, III_e, III_g, III_m], [III_a, III_k, III_e, III_g, III_n], [III_a, III_k, III_e, III_h, III_l], [III_a, III_k, III_e, III_h, III_m], [III_a, III_k, III_e, III_h, III_n], [III_a, III_k, III_e, III_i, III_l], [III_a, III_k, III_e, III_i, III_m], [III_a, III_k, III_e, III_i, III_n], [III_a, III_k, III_f, III_g, III_l], [III_a, III_k, III_f, III_g, III_m], [III_a, III_k, III_f, III_g, III_n], [III_a, III_k, III_f, III_h, III_l], [III_a, III_k, III_f, III_h, III_m], [III_a, III_k, III_f, III_h, III_n], [III_a, III_k, III_f, III_i, III_l], [III_a, III_k, III_f, III_i, III_m], [III_a, III_k, III_f, III_i, III_n], [III_b, III_j, III_e, III_g, III_l], [III_b, III_j, III_e, III_g, III_m], [III_b, III_j, III_e, III_g, III_n], [III_b, III_j, III_e, III_h, III_l], [III_b, III_j, III_e, III_h, III_m], [III_b, III_j, III_e, III_h, III_n], [III_b, III_j, III_e, III_i, III_l], [III_b, III_j, III_e, III_i, III_m], [III_b, III_j, III_e, III_i, III_n], [III_b, III_j, III_f, III_g, III_l], [III_b, III_j, III_f, III_g, III_m], [III_b, III_j, III_f, III_g, III_n], [III_b, III_j, III_f, III_h, III_l], [III_b, III_j, III_f, III_h, III_m], [III_b, III_j, III_f, III_h, III_n], [III_b, III_j, III_f, III_i, III_l], [III_b, III_j, III_f, III_i, III_m], [III_b, III_j, III_f, III_i, III_n], [III_b, III_k, III_e, III_g, III_l], [III_b, III_k, III_e, III_g, III_m], [III_b, III_k, III_e, III_g, III_n], [III_b, III_k, III_e, III_h, III_l], [III_b, III_k, III_e, III_h, III_m], [III_b, III_k, III_e, III_h, III_n], [III_b, III_k, III_e, III_i, III_l], [III_b, III_k, III_e, III_i, III_m], [III_b, III_k, III_e, III_i, III_n], [III_b, III_k, III_f, III_g, III_l], [III_b, III_k, III_f, III_g, III_m], [III_b, III_k, III_f, III_g, III_n], [III_b, III_k, III_f, III_h, III_l], [III_b, III_k, III_f, III_h, III_m], [III_b, III_k, III_f, III_h, III_n], [III_b, III_k, III_f, III_i, III_l], [III_b, III_k, III_f, III_i, III_m], [III_b, III_k, III_f, III_i, III_n]

発明を実施するための最良の形態

[0010] 本発明に係る化合物は、以下に示す工程によって製造することができる。

[化7]



(式中、 R^1 は同一又は異なつて、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、シクロアルキル、ハロゲン原子、ヒドロキシ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、置換されていてもよいカルバモイル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、置換されていてもよいアミノアルキル、アルコキシイミノアルキル、アルコキシアルコキシ、アルキルチオアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、カルボキシアルコキシ、アルキルスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい非芳香族複素環式基、シアノ、シアノアルコキシ、又は式： $-C(=O)-R^H$ (R^H は水素、アルキル、置換されていてもよいアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環式基)で示される基；

R^2 及び R^3 は同一又は異なつてC2-C4アルキル、C2-C4アルケニル、C1-C4アル

コキシC1-C4アルキル、置換されていてもよいアミノC1-C4アルキル又はC3-C6シクロアルキルC1-C4アルキル;又は

R^2 及び R^3 は隣接する炭素原子を含む5-8員の非芳香族炭素環又は5-8員の非芳香族複素環を形成してもよい;

R^4 はC1-C6アルキル、保護基で保護されていてもよいヒドロキシアルキル、(置換されていてもよいアミノ)アルキル又はC1-C6アルコキシC1-C6アルキル;

R^5 は同一又は異なって、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、置換されていてもよいアミノ、保護基で保護された置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアラキルオキシ、シクロアルキル、ハロゲン原子、保護基で保護されたヒドロキシ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、置換されていてもよいカルバモイル、保護基で保護されたカルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、置換されていてもよいアミノアルキル、アルコキシイミノアルキル、アルコキシアルコキシ、アルキルチオアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、カルボキシアルコキシ、アルキルスルホニルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい非芳香族複素環式基、シアノ、シアノアルコキシ、又は式: $-C(=O)-R^H$ (R^H は水素原子、アルキル、置換されていてもよいアリール、又は置換されていてもよい非芳香族複素環式基)で示される基;

Xは酸素原子又は硫黄原子;

Wは置換されていてもよいヘテロ原子を介在してもよいC2-C6アルキレン、置換されていてもよいヘテロ原子を介在してもよいC2-C4アルケニレン、nは0-7の整数)

第1工程

式(IV)で示される化合物のアミノ基をイソチオシアン酸エステル(イソチオシアネート)に変換し、式(V)で示される化合物を製造する工程である。

アミノ基からイソチオシアン酸エステル(イソチオシアネート)への変換法としては、(1)アンモニア(NH_3 、 NH_4OH)やトリエチルアミン(Et_3N)などの塩基の存在下に二硫化炭素(CS_2)を作用させて得られるジチオカルバミド酸塩を、クロロ炭酸エチル($ClCO_2Et$)、トリエチルアミン(Et_3N)で処理する方法、(2)前記ジチオカルバミド酸塩

を、硝酸鉛等の金属塩で処理する方法、(3)チオホスゲン(CSCl_2)を作用させる方法、(4)チオカルボニルジイミダゾールを作用させる方法等が挙げられる。

(1)の場合、塩基(1.0～1.5当量)及び二硫化炭素(1.0～1.5当量)を化合物(IV)に加え、非プロトン性溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等)中で0.5時間～10時間攪拌する。その後、クロロ炭酸エチル(1.0～1.5当量)及びトリエチルアミン(1.0～1.5当量)を加え、非プロトン性溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等)中で0.5時間～10時間攪拌する。反応温度としては 0°C ～ 100°C が好ましく、特に 0°C ～室温が好ましい。

(3)の場合、チオホスゲン(1.0～1.5当量)を化合物(IV)に加え、非プロトン性溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等)中で0.5時間～10時間攪拌する。反応温度としては 0°C ～ 100°C が好ましく、特に 0°C ～室温が好ましい。

(4)の場合、チオカルボニルジイミダゾール(1.0～1.5当量)を化合物(IV)に加え、非プロトン性溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等)中で0.5時間～10時間攪拌する。反応温度としては 0°C ～ 100°C が好ましく、特に 0°C ～室温が好ましい。

式(IV)で示される化合物として、1-アミノナフタレン、1-アミノ-2-フルオロナフタレン、1-アミノ-3-フルオロナフタレン、1-アミノ-4-フルオロナフタレン、1-アミノ-5-フルオロナフタレン、1-アミノ-6-フルオロナフタレン、1-アミノ-7-フルオロナフタレン、1-アミノ-8-フルオロナフタレン、1-アミノ-2-クロロナフタレン、1-アミノ-3-クロロナフタレン、1-アミノ-4-クロロナフタレン、1-アミノ-5-クロロナフタレン、1-アミノ-6-クロロナフタレン、1-アミノ-7-クロロナフタレン、1-アミノ-8-クロロナフタレン、1-アミノ-2-ブロモナフタレン、1-アミノ-3-ブロモナフタレン、1-アミノ-4-ブロモナフタレン、1-アミノ-5-ブロモナフタレン、1-アミノ-6-ブロモナフタレン、1-アミノ-7-ブロモナフタレン、1-アミノ-8-ブロモナフタレン、1-アミノ-2-メチルナフタレン、1-アミノ-3-メチルナフタレン、1-アミノ-4-メチルナフタレン、1-アミノ-5-

メチルナフタレン、1-アミノ-6-メチルナフタレン、1-アミノ-7-メチルナフタレン、1-アミノ-8-メチルナフタレン、1-アミノ-2-メトキシナフタレン、1-アミノ-3-メトキシナフタレン、1-アミノ-4-メトキシナフタレン、1-アミノ-5-メトキシナフタレン、1-アミノ-6-メトキシナフタレン、1-アミノ-7-メトキシナフタレン、1-アミノ-8-メトキシナフタレン、1-アミノ-2-N, N-ジメチルアミノナフタレン、1-アミノ-3-N, N-ジメチルアミノナフタレン、1-アミノ-4-N, N-ジメチルアミノナフタレン、1-アミノ-5-N, N-ジメチルアミノナフタレン、1-アミノ-6-N, N-ジメチルアミノナフタレン、1-アミノ-7-N, N-ジメチルアミノナフタレン、1-アミノ-8-N, N-ジメチルアミノナフタレン、1-アミノ-2-ベンジルオキシナフタレン、1-アミノ-3-ベンジルオキシナフタレン、1-アミノ-4-ベンジルオキシナフタレン、1-アミノ-5-ベンジルオキシナフタレン、1-アミノ-6-ベンジルオキシナフタレン、1-アミノ-7-ベンジルオキシナフタレン、1-アミノ-8-ベンジルオキシナフタレン、1-アミノ-4-(2-ピリジル)ナフタレン、1-アミノ-2-トリフルオロメチルナフタレン、1-アミノ-3-トリフルオロメチルナフタレン、1-アミノ-4-トリフルオロメチルナフタレン、1-アミノ-5-トリフルオロメチルナフタレン、1-アミノ-6-トリフルオロメチルナフタレン、1-アミノ-7-トリフルオロメチルナフタレン、1-アミノ-8-トリフルオロメチルナフタレン、1-アミノ-2-トリフルオロメトキシナフタレン、1-アミノ-3-トリフルオロメトキシナフタレン、1-アミノ-4-トリフルオロメトキシナフタレン、1-アミノ-5-トリフルオロメトキシナフタレン、1-アミノ-6-トリフルオロメトキシナフタレン、1-アミノ-7-トリフルオロメトキシナフタレン、1-アミノ-8-トリフルオロメトキシナフタレン、1-アミノ-2-シアノナフタレン、1-アミノ-3-シアノナフタレン、1-アミノ-4-シアノナフタレン、1-アミノ-5-シアノナフタレン、1-アミノ-6-シアノナフタレン、1-アミノ-7-シアノナフタレン、1-アミノ-8-シアノナフタレン等が挙げられる。

第2工程

式(V)で示される化合物のイソチオシアン酸エステル(イソチオシアネート)に、 $\text{NH}_2-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^2\text{R}^3)\text{CH}_2-\text{OH}$ (R^2 及び R^3 は前記と同意語)を反応させ、式(VI)で示される化合物を製造する工程である。

本工程は、非プロトン性溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等)中で行うことがで

きる。

反応温度としては、0℃～100℃が好ましく、特に0℃～室温が好ましく、反応時間としては、0.5時間～10時間が好ましい。

$\text{NH}_2\text{---CH}_2\text{C(R}^2\text{R}^3\text{)CH}_2\text{---OH}$ は、化合物(V)に対して1.0～1.5当量用いればよい。

$\text{NH}_2\text{---CH}_2\text{C(R}^2\text{R}^3\text{)CH}_2\text{---OH}$ としては、3-アミノ-2,2-ジエチルプロパノール、3-アミノ-2,2-ジ(n-プロピル)プロパノール、3-アミノ-2,2-ジイソプロピルプロパノール、3-アミノ-2,2-ジ(n-ブチル)プロパノール、(1-アミノメチル-1-シクロペンチル)メタノール、(1-アミノメチル-1-シクロヘキシル)メタノール、1-アミノメチル-1-シクロヘプチル)メタノール、1-アミノメチル-1-シクロオクチル)メタノール、(4-アミノメチル-4-テトラヒドロピラニル)メタノール、(4-アミノメチル-N-メチル-4-ピペリジニル)メタノール等が挙げられる。

第3工程

式(VI)で示される化合物を閉環させ、式(VII)で示される化合物を製造する工程である。

閉環方法としては、(1)四塩化炭素及びトリフェニルホスフィン(Ph_3P)で処理後、炭酸カリウム等の塩基で処理する方法、(2)塩酸で処理する方法等が挙げられる。

(1)の場合は、溶媒として非プロトン性溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等)等を用い、0.5時間～5時間、0℃～室温で行えばよい。四塩化炭素及びトリフェニルホスフィン(Ph_3P)は、それぞれ化合物(VI)に対して1.0～1.5当量用いればよい。

(2)の場合は、濃塩酸中で0.5時間～10時間、加熱還流すればよい。

第4工程

式(VII)で示される化合物に、 C(=X)---SR^4 を導入し、式(Ib)で示される化合物を製造する工程である。

本工程は、塩基(例えば、トリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン等)の存在下、式: $\text{Hal---C(=X)---SR}^4$ (式中、 R^4 及びXは前記と同意義、Halはハロ

ゲン原子を表わす)で示される化合物を反応させることにより行うことができる。通常
のN-アシル化の条件に従って行えばよく、例えば、溶媒として非プロトン性溶媒(例
えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエ
ン、ジクロロメタン、クロロホルム等)等を使用し、0℃〜100℃で、0.5時間〜10時間
、反応を行えばよい。

また、塩基(例えば、水素化ナトリウム等)の存在下、二硫化炭素(CS₂)を反応させ
、次いで、アルキルハライド(例えば、ヨードメタン、ヨードエタン等)又はアルコキシア
ルキルハライド(例えば、クロロメチルメチルエーテル等)を反応させることによっても
得ることができる。この場合、溶媒としては、非プロトン性溶媒(例えば、ジエチルエー
テル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、ク
ロロホルム等)を用いることができ、0℃〜室温で反応は進行する。

第5工程

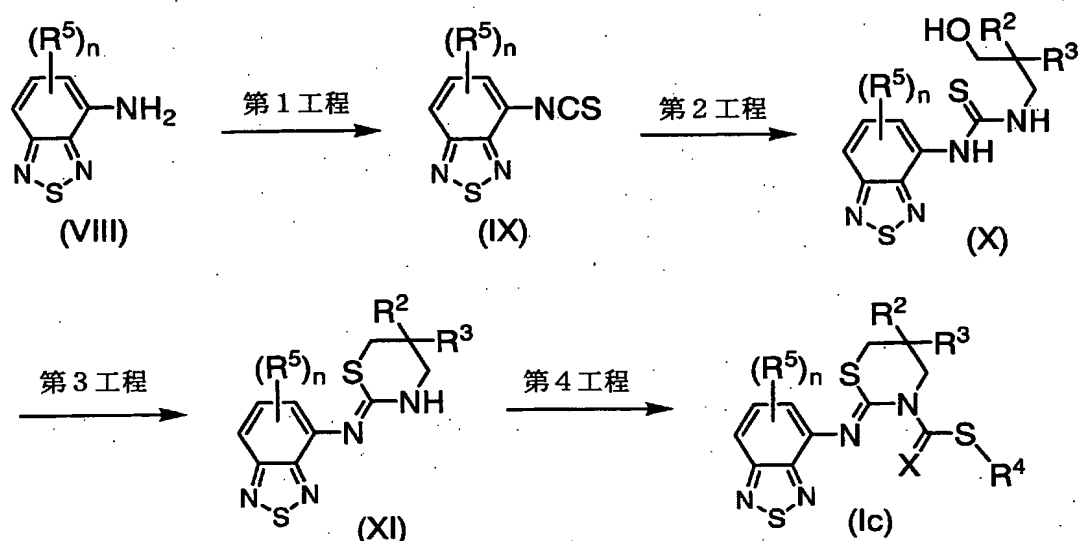
R⁵が保護基で保護されている基を有する場合、a)脱保護またはb)脱保護後、アル
キル化を行い、式(Ia)で示される化合物を製造する工程である。

脱保護は、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John
Wiley & Sons)等に記載の方法で除去することができる。

アルキル化は、塩基(例えば、水素化ナトリウム等)の存在下、アルキルハライド(例
えば、ヨードメタン、ヨードエタン等)又は(アルコキシカルボニル)アルキルハライド(
例えば、t-ブトキシカルボニルメチルブロミド等)を反応させることによって得ることが
できる。この場合、溶媒としては、非プロトン性溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テト
ラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム
等)を用いることができ、0℃〜室温で反応は進行する。

式(I)のAがベンゾチアジアゾール-4-イルの場合は、以下に示す工程によって製
造することができる。各工程は、上記の式(IV)から式(Ib)の製造における各工程と
同様な方法を用いることができる。

[化8]



(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び n は前記と同意義)

[0011] プロドラッグは、生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えばDesign of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985に記載されている。

本発明に係る化合物のプロドラッグは、脱離基を導入することが可能なA環上の置換基(例えば、アミノ、ヒドロキシ等)に、脱離基を導入して製造することができる。アミノ基のプロドラッグとしては、カルバメート体(例えば、メチルカルバメート、シクロプロピルメチルカルバメート、 α -ブチルカルバメート、ベンジルカルバメート等)、アミド体(例えば、ホルムアミド、アセタミド等)、N-アルキル体(例えば、N-アリルアミン、N-メトキシメチルアミン等)等が挙げられる。ヒドロキシ基のプロドラッグとしては、エーテル体(メトキシメチルエーテル、メトキシエトキシメチルエーテル等)、エステル体(例えば、アセテート、ピバロエート、ベンゾエート等)等が挙げられる。

製薬上許容される塩としては、塩基性塩として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩;カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩;アンモニウム塩;トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩等の脂肪族アミン塩;N,N-ジベンジルエチレンジアミン等のアラルキルアミン塩;ピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等のヘテロ環芳香族アミン塩;テトラメチルアンモニウム

塩、テトラエチルアンモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第4級アンモニウム塩；アルギニン塩、リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。酸性塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸等が挙げられる。

溶媒和物としては、式(I)、式(II)又は式(III)で示される化合物、そのプロドラッグ、又はその製薬上許容される塩の溶媒和物を意味し、例えば、一溶媒和物、二溶媒和物、一水和物、二水和物等が挙げられる。

[0012] 本発明化合物は、カンナビノイド受容体アゴニストが関与する疾患に対して治療又は予防の目的で使用する事ができる。例えば、ネーチャー(Nature) 1993年、第365巻、p. 61-65には、カンナビノイド受容体アゴニストが抗炎症作用、鎮痛作用を有する旨、ジャーナルオブカンナビスセラピューティクス(Journal of Cannabis Therapeutics) 2002年、2巻1号、p. 59-71には、カンナビノイド受容体アゴニストが気管支拡張作用を有する旨、および国際公開第03/035109号パンフレットには抗搔痒作用を有する旨が記載されている。

すなわち、本発明化合物は、抗炎症剤、抗アレルギー剤、鎮痛剤、疼痛治療剤(侵害性疼痛治療剤、神経因性疼痛治療剤、心因性疼痛治療剤、急性疼痛治療剤、慢性疼痛治療剤等)、免疫不全治療剤、免疫抑制剤、免疫調節剤、自己免疫疾患治療剤、慢性関節リウマチ治療剤、多発性硬化症治療剤、気道炎症性細胞浸潤抑制剤、気道過敏性亢進抑制剤、気管支拡張剤、粘液分泌抑制剤、抗搔痒剤等として用いることができる。

本発明化合物を治療に用いるには、通常の間口又は非間口投与用の製剤として製剤化する。本発明化合物を含有する医薬組成物は、間口及び非間口投与のための剤形をとることができる。即ち、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などの

経口投与製剤、あるいは、静脈注射、筋肉注射、皮下注射などの注射用溶液又は懸濁液、吸入薬、点眼薬、点鼻薬、坐剤、もしくは軟膏剤などの経皮投与用製剤などの非経口投与製剤とすることもできる。

これらの製剤は当業者既知の適当な担体、賦形剤、溶媒、基剤等を用いて製造することができる。例えば、錠剤の場合、活性成分と補助成分と一緒に圧縮又は成型する。補助成分としては、製剤的に許容される賦形剤、例えば結合剤（例えば、トウモロコシでん粉等）、充填剤（例えば、ラクトース、微結晶性セルロース等）、崩壊剤（例えば、でん粉グリコール酸ナトリウム等）又は滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム等）などが用いられる。錠剤は、適宜、コーティングしてもよい。シロップ剤、液剤、懸濁剤などの液体製剤の場合、例えば、懸濁化剤（例えば、メチルセルロース等）、乳化剤（例えば、レシチン等）、保存剤などを用いる。注射用製剤の場合、溶液、懸濁液又は油性もしくは水性乳濁液の形態のいずれでもよく、これらは懸濁安定剤又は分散剤などを含有していてもよい。吸入剤として使用する場合は吸入器に適応可能な液剤として、点眼剤として使用する場合も液剤又は懸濁化剤として用いる。

本発明化合物の投与量は、投与形態、患者の症状、年齢、体重、性別、あるいは併用される薬物（あるとすれば）などにより異なり、最終的には医師の判断に委ねられるが、経口投与の場合、体重1kgあたり、1日0.01～100mg、好ましくは0.01～10mg、より好ましくは0.1～10mg、非経口投与の場合、体重1kgあたり、1日0.001～100mg、好ましくは0.001～1mg、より好ましくは0.01～1mgを投与する。これを1～4回に分割して投与すればよい。

以下に実施例を挙げて本発明を詳しく説明するが、これらは単なる例示であり本発明はこれらに限定されるものではない。

なお、各略号は以下に示す意味を有する。

Me:メチル、

Et:エチル、

Pr:n-プロピル、

i-Pr:イソプロピル、

t-Bu:t-ブチル、

Ph:フェニル、

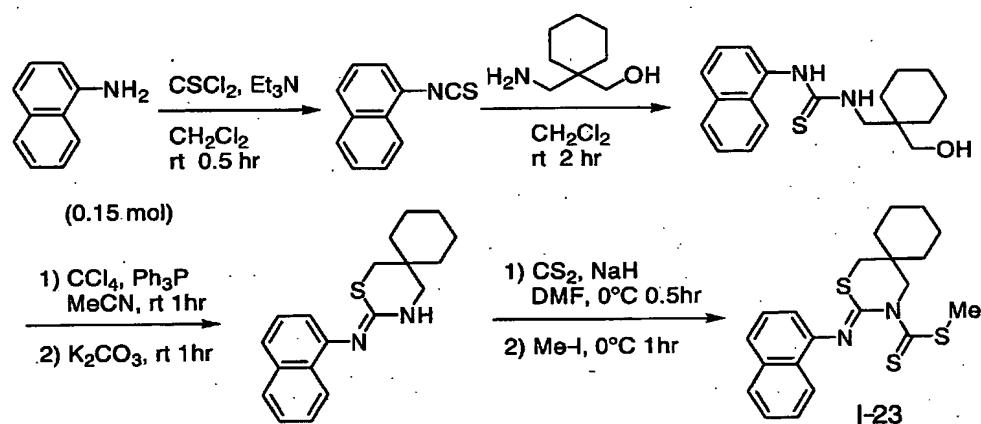
Bn:ベンジル、

DMF:N,N-ジメチルホルムアミド

実施例

[0013] 実施例1 3-[(メチルチオ)チオカルボニル]-2-(1-ナフチルイミノ)-5,5-ペンタメチレン-1,3-チアジン(I-23)の合成

[化9]



1-ナフチルアミン (21.48 g)、トリエチルアミン (33.39 g) およびジクロロメタン (250 mL) の混合液にチオホスゲン (18.97 g) のジクロロメタン (50 mL) 溶液を 20°C 以下で 30 分間にわたって加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷水 (1000 mL) に加え、ジエチルエーテル (1000 mL) で抽出した。抽出液を食塩水 (1000 mL) で 2 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して (1-ナフチル) イソチオシアネートの粗製物を得た。

得られた (1-ナフチル) イソチオシアネートの粗製物のジクロロメタン (100 mL) 溶液に 3-アミノ-2,2-ペンタメチレンプロパノール (27.93 g) のジクロロメタン (50 mL) 溶液を氷冷下で加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水 (1000 mL) を加え、ジクロロメタン (400 mL) で抽出した。抽出液を食塩水 (500 mL) で 2 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して N-(1-ナフチル)-N'-(3-ヒドロキシ-2,2-ペンタメチレンプロピル) チオウレアの粗製物を得た。

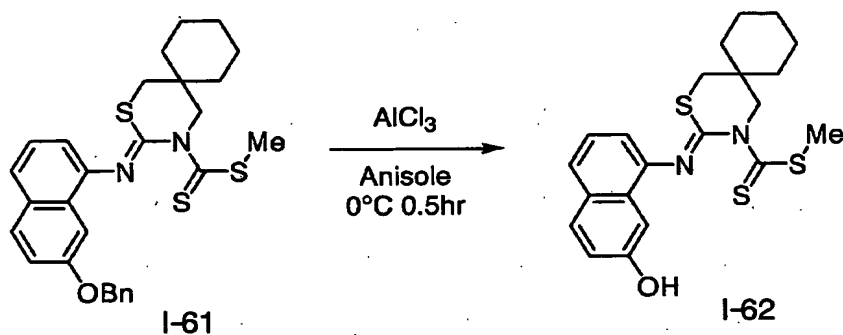
得られた N-(1-ナフチル)-N'-(3-ヒドロキシ-2,2-ペンタメチレンプロピル) チ

オウレアの粗製物とトリフェニルホスフィン (59.02 g) とアセトニトリル (300 mL) の混合液に四塩化炭素 (69.22 g) を氷冷下で20分間にわたって加え、室温で1時間攪拌した後、炭酸カリウム (31.10 g) を氷冷下で加え、室温で1時間攪拌した。反応液に氷水 (400 mL) と酢酸エチル (300 mL) を加えて晶析し、析出した結晶をろ取して2-(1-ナフチルイミノ)-5, 5-ペンタメチレン-1, 3-チアジン (I-23: 33.61 g、収率72%) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm TMS / CDCl_3) 1.40–1.64 (10H, m), 2.71 (2H, s), 3.17 (2H, s), 5.73 (1H, brs), 7.01 (1H, d, $J=6.9$), 7.35–7.47 (3H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.3$), 7.81 (1H, m), 8.01 (1H, m).

2-(1-ナフチルイミノ)-5, 5-ペンタメチレン-1, 3-チアジン (33.61 g)、二硫化炭素 (11.42 g) およびDMF (200 mL) の混合液に60%水素化ナトリウム (6.0 g) を氷冷で5分間にわたって加え、 0°C で30分間攪拌した後、ヨウ化メチル (21.29 g) を氷冷下で20分間にわたって加え、 0°C で1時間攪拌した。反応液を氷水 (800 mL) に加え、ジエチルエーテル (500 mL) で抽出した。抽出液を食塩水 (1000 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた粗製物を再結晶 (アセトン/2-プロパノール) して3-[(メチルチオ)チオカルボニル]-2-(1-ナフチルイミノ)-5, 5-ペンタメチレン-1, 3-チアジン (I-23: 26.17 g、収率65%) を黄色結晶として得た。

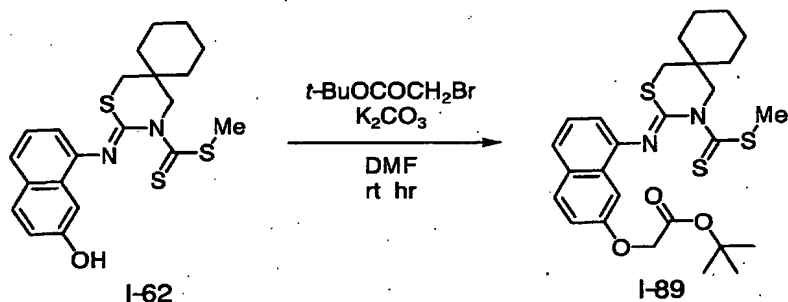
[0014] 実施例2 3-[(メチルチオ)チオカルボニル]-2-(7-ヒドロキシ-1-ナフチルイミノ)-5, 5-ペンタメチレン-1, 3-チアジン (I-62) の合成
[化10]



3-[(メチルチオ)チオカルボニル]-2-(7-ベンジルオキシ-1-ナフチルイミノ)-5

, 5-ペンタメチレン-1, 3-チアジン (I-61: 0.91 g) のアニソール (9 mL) 溶液に塩化アルミニウム (0.36 g) を氷冷化で加え、0℃で30分間攪拌した。反応液を半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (150 mL) に加え、ジエチルエーテル (150 mL) で抽出した。抽出液を食塩水 (150 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製後、再結晶 (ジイソプロピルエーテル/ヘキサン) して3-[(メチルチオ)チオカルボニル]-2-(7-ヒドロキシ-1-ナフチルイミノ)-5, 5-ペンタメチレン-1, 3-チアジン (I-62: 0.31 g, 収率41%) を黄色結晶として得た。

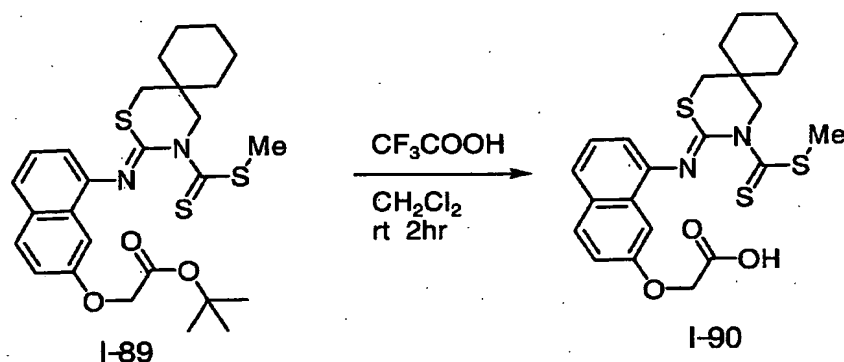
[0015] 実施例3 3-[(メチルチオ)チオカルボニル]-2-(7-*t*-ブトキシカルボニルメトキシ-1-ナフチルイミノ)-5, 5-ペンタメチレン-1, 3-チアジン (I-89) の合成
[化11]



3-[(メチルチオ)チオカルボニル]-2-(7-ヒドロキシ-1-ナフチルイミノ)-5, 5-ペンタメチレン-1, 3-チアジン (I-62: 0.21 g)、炭酸カリウム (0.14 g) とDMF (2 mL) の懸濁液に*t*-ブチル ブロモ酢酸エステル (0.20 g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を氷水 (80 mL) に加え、ジエチルエーテル (100 mL) で抽出した。抽出液を食塩水 (80 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製後、再結晶 (酢酸エチル/ヘキサン) して3-[(メチルチオ)チオカルボニル]-2-(7-*t*-ブトキシカルボニルメトキシ-1-ナフチルイミノ)-5, 5-ペンタメチレン-1, 3-チアジン (I-89: 0.22 g, 収率83%) を黄色結晶として得た。

実施例4 3-[(メチルチオ)チオカルボニル]-2-(7-カルボキシメトキシ-1-ナフチルイミノ)-5, 5-ペンタメチレン-1, 3-チアジン (I-90) の合成

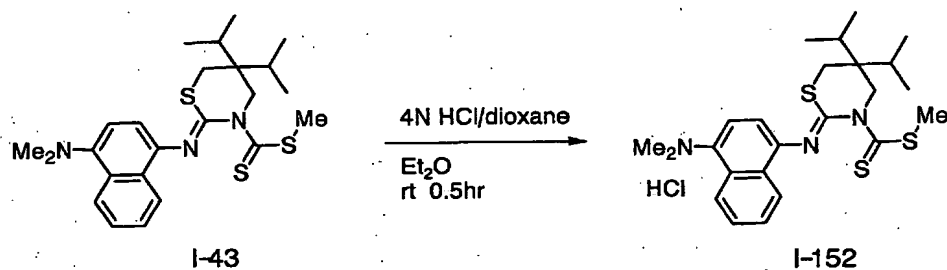
[化12]



3-[(メチルチオ)チオカルボニル]-2-(7-*t*-ブトキシカルボニルメトキシ-1-ナフチルイミノ)-5, 5-ペンタメチレン-1, 3-チアジン (I-89: 0.21 g) のジクロロメタン (2 mL) にトリフルオロ酢酸 (1 mL) を氷冷下に加え、室温で2時間攪拌した。反応液にトルエン (5 mL) を加え、減圧濃縮して得られた粗製物を再結晶 (酢酸エチル/ジイソプロピルエーテル) して3-[(メチルチオ)チオカルボニル]-2-(7-カルボキシメトキシ-1-ナフチルイミノ)-5, 5-ペンタメチレン-1, 3-チアジン (I-90: 0.12 g、収率63%) を黄色結晶として得た。

実施例5 3-[(メチルチオ)チオカルボニル]-2-(4-ジメチルアミノ-1-ナフチルイミノ)-5, 5-ペンタメチレン-1, 3-チアジン塩酸塩 (I-152) の合成

[化13]

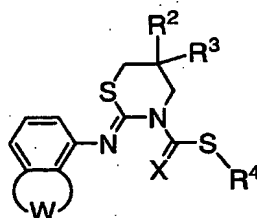


3-[(メチルチオ)チオカルボニル]-2-(4-ジメチルアミノ-1-ナフチルイミノ)-5, 5-ペンタメチレン-1, 3-チアジン (I-43: 0.15 g) のジエチルエーテル (5 mL) 溶液に4N塩酸ジオキサン溶液 (0.23 mL) を加え、室温で0.5時間攪拌した。析出した結晶をろ取して3-[(メチルチオ)チオカルボニル]-2-(4-ジメチルアミノ-1-ナフチルイミノ)-5, 5-ペンタメチレン-1, 3-チアジン塩酸塩 (I-152: 0.14 g、収率94%) を黄色結

晶として得た。

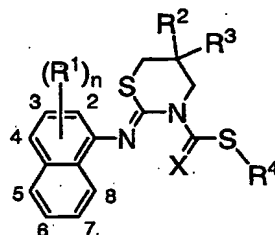
上記と同様な方法を用いて、化合物I-1～I-22、I-24～I-61、I-63～I-88およびI-91～I-151を合成した。I-1～I-151の構造式および物性は表1～16に示した。

[0016] [表1]



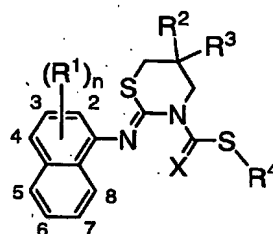
| No. | | R ² | R ³ | R ⁴ | X |
|------|--|------------------------------------|----------------|----------------|---|
| I-1 | | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-2 | | -(CH ₂) ₄ - | | Me | S |
| I-3 | | Et | Et | Me | S |
| I-4 | | Pr | Pr | Me | S |
| I-5 | | Pr | Pr | Me | O |
| I-6 | | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-7 | | -(CH ₂) ₅ - | | Me | O |
| I-8 | | Et | Et | Me | S |
| I-9 | | -(CH ₂) ₄ - | | Me | S |
| I-10 | | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | S |
| I-11 | | Et | Et | Me | O |
| I-12 | | Allyl | Allyl | Me | S |
| I-13 | | -(CH ₂) ₄ - | | Me | O |
| I-14 | | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | O |
| I-15 | | Allyl | Allyl | Me | O |
| I-16 | | Et | Et | Me | S |
| I-17 | | -(CH ₂) ₄ - | | Me | S |
| I-18 | | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-19 | | -(CH ₂) ₄ - | | Me | O |
| I-20 | | -(CH ₂) ₅ - | | Me | O |

[表2]



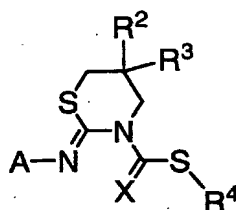
| No. | (R ¹) _n | R ² | R ³ | R ⁴ | X |
|------|--------------------------------|---|----------------|---------------------|---|
| I-21 | H | -(CH ₂) ₄ - | | Me | S |
| I-22 | H | Pr | Pr | Me | S |
| I-23 | H | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-24 | H | Et | Et | Me | S |
| I-25 | H | Pr | Pr | Me | O |
| I-26 | H | -(CH ₂) ₅ - | | Me | O |
| I-27 | H | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | S |
| I-28 | H | Allyl | Allyl | Me | S |
| I-29 | H | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | O |
| I-30 | 2-Me | -(CH ₂) ₄ - | | Me | S |
| I-31 | 2-Me | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-32 | 4-Cl | -(CH ₂) ₄ - | | Me | S |
| I-33 | 4-Cl | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-34 | 4-Cl | -(CH ₂) ₄ - | | Me | O |
| I-35 | 4-Cl | -(CH ₂) ₅ - | | Me | O |
| I-36 | 2-OMe | -(CH ₂) ₄ - | | Me | S |
| I-37 | 2-OMe | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-38 | 2-OMe | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | S |
| I-39 | 4-OMe | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-40 | 4-OMe | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | S |
| I-41 | 4-Br | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-42 | 4-(2-Pyridyl) | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-43 | 4-N(Me) ₂ | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | S |
| I-44 | 4-N(Me) ₂ | -(CH ₂) ₄ - | | Me | S |
| I-45 | 4-N(Me) ₂ | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-46 | H | -(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ - | | Me | S |
| I-47 | H | -(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ - | | Me | O |
| I-48 | 7-OMe | -(CH ₂) ₄ - | | Me | S |
| I-49 | 7-OMe | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-50 | 7-OMe | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | S |
| I-51 | H | -(CH ₂) ₂ NMe(CH ₂) ₂ - | | Me | S |
| I-52 | H | -(CH ₂) ₅ - | | Et | S |
| I-53 | H | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Et | S |
| I-54 | H | -(CH ₂) ₅ - | | CH ₂ OMe | S |
| I-55 | H | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | CH ₂ OMe | S |
| I-56 | H | -(CH ₂) ₅ - | | Et | O |
| I-57 | H | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Et | O |
| I-58 | 6-OMe | -(CH ₂) ₄ - | | Me | S |
| I-59 | 6-OMe | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-60 | 6-OMe | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | S |

[表3]



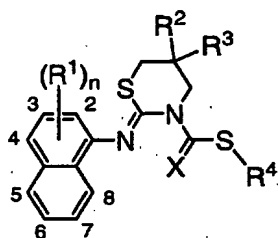
| No. | (R ¹) _n | R ² | R ³ | R ⁴ | X |
|------|---|------------------------------------|----------------|----------------|---|
| I-61 | 7-OBn | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-62 | 7-OH | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-63 | 5-OMe | -(CH ₂) ₄ - | | Me | S |
| I-64 | 5-OMe | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-65 | 5-OMe | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | S |
| I-66 | 5-OMe | -(CH ₂) ₄ - | | Me | O |
| I-67 | 5-OMe | -(CH ₂) ₅ - | | Me | O |
| I-68 | 5-OMe | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | O |
| I-69 | 6-OBn | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-70 | 6-OBn | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | S |
| I-71 | 6-OH | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-72 | 6-OSO ₂ Me | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-73 | 6-OCH ₂ CO ₂ - <i>t</i> -Bu | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-74 | 6-OCH ₂ CO ₂ H | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-75 | 6-OH | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | S |
| I-76 | 6-OSO ₂ Me | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | S |
| I-77 | 6-OCH ₂ CO ₂ - <i>t</i> -Bu | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | S |
| I-78 | 6-OCH ₂ CO ₂ H | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | S |
| I-79 | 5-OBn | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-80 | 5-OBn | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | S |
| I-81 | 5-OH | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-82 | 5-OH | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | S |
| I-83 | 5-OSO ₂ Me | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-84 | 5-OSO ₂ Me | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | S |
| I-85 | 5-OCH ₂ CO ₂ - <i>t</i> -Bu | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-86 | 5-OCH ₂ CO ₂ - <i>t</i> -Bu | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | S |
| I-87 | 5-OCH ₂ CO ₂ H | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-88 | 5-OCH ₂ CO ₂ H | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | S |
| I-89 | 7-OCH ₂ CO ₂ - <i>t</i> -Bu | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-90 | 7-OCH ₂ CO ₂ H | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-91 | 7-OSO ₂ Me | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-92 | 7-OCH ₂ CN | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-93 | 7-OBn | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | S |
| I-94 | 7-OH | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | S |
| I-95 | 7-OCH ₂ CO ₂ - <i>t</i> -Bu | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | S |
| I-96 | 7-OCH ₂ CO ₂ H | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | S |
| I-97 | 7-OSO ₂ Me | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | S |

[表4]



| No. | A | R ² | R ³ | R ⁴ | X |
|-------|---|------------------------------------|----------------|---|---|
| I-98 | | -(CH ₂) ₅ - | | Me | O |
| I-99 | | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | O |
| I-100 | | -(CH ₂) ₅ - | | -CH ₂ CH ₂ OH | S |
| I-101 | | -(CH ₂) ₅ - | | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH | S |
| I-102 | | -(CH ₂) ₅ - | | -CH ₂ CH ₂ NMe ₂ | S |
| I-103 | | -(CH ₂) ₅ - | | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ NMe ₂ | S |
| I-104 | | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | S |
| I-105 | | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | O |
| I-106 | | <i>n</i> -Pr | <i>n</i> -Pr | Me | O |
| I-107 | | <i>n</i> -Pr | <i>n</i> -Pr | Me | S |
| I-108 | | -(CH ₂) ₅ - | | Me | O |
| I-109 | | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-110 | | -(CH ₂) ₅ - | | Me | O |
| I-111 | | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-112 | | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |

[表5]



| No. | (R ¹) _n | R ² | R ³ | R ⁴ | X |
|-------|---|------------------------------------|----------------|--|---|
| I-113 | 4-Cl | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | S |
| I-114 | 4-Cl | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | O |
| I-115 | 4-NO ₂ | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-116 | 4-NO ₂ | -(CH ₂) ₅ - | | Me | O |
| I-117 | 7-OSO ₂ Me | -(CH ₂) ₅ - | | Me | O |
| I-118 | 7-OCH ₂ CO ₂ - <i>t</i> -Bu | -(CH ₂) ₅ - | | Me | O |
| I-119 | 7-OCH ₂ CO ₂ H | -(CH ₂) ₅ - | | Me | O |
| I-120 | 7-OCH ₂ CN | -(CH ₂) ₅ - | | Me | O |
| I-121 | 4-NO ₂ | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | S |
| I-122 | 4-NO ₂ | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | O |
| I-123 | 4-NHCOMe | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | S |
| I-124 | 4-NH ₂ | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | S |
| I-125 | 4-NHSO ₂ Me | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | S |
| I-126 | 4-N(SO ₂ Me) ₂ | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | S |
| I-127 | 4-NHCOPh | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | S |
| I-128 | 4-NO ₂ | <i>n</i> -Pr | <i>n</i> -Pr | Me | O |
| I-129 | 4-NO ₂ | <i>n</i> -Pr | <i>n</i> -Pr | Me | S |
| I-130 | 4-NH ₂ | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-131 | 4-NH ₂ | <i>n</i> -Pr | <i>n</i> -Pr | Me | S |
| I-132 | 4-NHCOMe | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-133 | 4-OBn | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-134 | 4-OBn | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | S |
| I-135 | 4-OH | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-136 | 4-OSO ₂ Me | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-137 | 4-OEt | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-138 | 4-OCH ₂ CN | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-139 | 4-OH | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | S |
| I-140 | 4-F | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-141 | 4-F | -(CH ₂) ₅ - | | Me | O |
| I-142 | 4-F | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | S |
| I-143 | 4-F | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | O |
| I-144 | 4-CN | -(CH ₂) ₅ - | | Me | S |
| I-145 | 4-CN | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | S |
| I-146 | H | -(CH ₂) ₅ - | | -CH ₂ CH ₂ OH | S |
| I-147 | 4-F | -(CH ₂) ₅ - | | -CH ₂ CH ₂ OH | S |
| I-148 | 4-CN | <i>i</i> -Pr | <i>i</i> -Pr | Me | O |
| I-149 | H | -(CH ₂) ₅ - | | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH | S |
| I-150 | H | -(CH ₂) ₅ - | | -CH ₂ CH ₂ NMe ₂ | S |
| I-151 | H | -(CH ₂) ₅ - | | -CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH | S |

[表6]

| 化合物 番号 | 物性 | |
|--------------------------|-------------|--|
| | No. | 融点 °C |
| NMR (CDCl ₃) | | |
| I-1 | 160-161 | 1.38-1.63 (8H, m), 1.73-1.82 (2H, m), 2.68 (2H, s), 2.70 (3H, s), 4.64 (2H, s), 7.17 (1H, d, J=7.3), 7.39 (1H, dd, J=8.2, 4.6), 7.66-7.72 (1H, m), 7.93 (1H, d, J=8.2), 8.46 (1H, d, J=8.2), 8.93 (1H, dd, J=4.0, 1.7) |
| I-2 | 111-113 | 1.59-1.86 (8H, m), 2.68 (3H, m), 2.77 (2H, s), 4.65 (2H, s), 7.17 (1H, d, J=7.6), 7.39 (1H, dd, J=8.2, 4.0), 7.69 (1H, m), 7.94 (1H, d, J=8.6), 8.43 (1H, d, J=8.6), 8.94 (1H, dd, J=4.0, 2.0) |
| I-3 | 121-122 | 0.90 (6H, t, J=7.3), 1.47-1.64 (4H, m), 2.63 (2H, s), 2.71 (3H, s), 4.56 (2H, s), 7.16 (1H, d, J=7.6), 7.39 (1H, dd, J=8.6, 4.3), 7.69 (1H, dd, J=8.6, 7.6), 7.93 (1H, d, J=8.6), 8.45 (1H, d, J=7.6), 8.93 (1H, dd, J=4.3, 1.7) |
| I-4 | 139-140 | 0.93 (6H, t, J=6.9), 1.20-1.58 (8H, m), 2.64 (2H, s), 2.71 (3H, s), 4.56 (2H, s), 7.16 (1H, d, J=7.6), 7.39 (1H, dd, J=8.6, 4.3), 7.69 (1H, dd, 8.6, 7.6), 7.93 (1H, d, J=8.6), 8.46 (1H, d, J=8.6), 8.93 (1H, dd, J=4.3, 2.0) |
| I-5 | | 0.83-0.94 (6H, m), 1.13-1.35 (8H, m), 2.27 (3H, s), 2.76 (2H, s), 3.48 (2H, s), 7.46 (1H, dd, J=8.6, 4.3), 7.64 (1H, dd, J=7.3, 1.0), 7.75 (1H, dd, J=8.6, 7.6), 8.19 (1H, m), 8.42 (1H, m), 8.95 (1H, dd, J=4.3, 1.0) |
| I-6 | 106-107 | 1.31-1.62 (8H, m), 1.72-1.85 (6H, m), 2.59 (2H, s), 2.64 (3H, s), 2.66 (2H, s), 2.79 (2H, s), 4.55 (2H, s), 6.72 (1H, d, J=7.9), 6.89 (1H, d, J=7.9), 7.09 (1H, t, J=7.6) |
| I-7 | 119.5-120.5 | 1.34-1.65 (10H, m), 1.72-1.85 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.61 (2H, s), 2.65 (2H, s), 2.79 (2H, s), 3.85 (2H, s), 6.63 (1H, d, J=7.6), 6.87 (1H, d, J=7.6), 7.06 (1H, t, J=7.6) |
| I-8 | 101.5-102.5 | 0.89 (6H, t, J=7.6), 1.45-1.68 (4H, m), 1.78 (4H, m), 2.59 (2H, m), 2.61 (2H, s), 2.64 (3H, s), 2.79 (2H, m), 4.48 (2H, s), 6.71 (1H, d, J=7.6), 6.89 (1H, d, J=7.6), 7.08 (1H, m) |
| I-9 | 103-104 | 1.59-1.90 (12H, m), 2.58 (2H, m), 2.63 (3H, s), 2.75 (2H, s), 2.80 (2H, m), 4.56 (2H, s), 6.72 (1H, d, J=7.6), 6.90 (1H, d, J=7.6), 7.09 (1H, m) |
| I-10 | 105-106 | 1.01 (6H, d, J=6.9), 1.06 (6H, d, J=6.9), 1.73-1.84 (4H, m), 2.02 (2H, sept, J=6.9), 2.59 (2H, m), 2.64 (3H, s), 2.78 (2H, s), 2.78 (2H, m), 4.66 (2H, s), 6.67 (1H, d, J=7.6), 6.88 (1H, d, J=7.6), 7.07 (1H, t, J=7.6) |
| I-11 | | 0.88 (6H, t, J=7.6), 1.38-1.60 (4H, m), 1.73-1.83 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.59 (2H, s), 2.62 (2H, m), 2.79 (2H, m), 3.79 (2H, s), 6.63 (1H, d, J=7.3), 6.86 (1H, d, J=7.3), 7.06 (1H, t, J=7.3) |
| I-12 | | 1.76-1.81 (4H, m), 2.25 (2H, dd, J=13.9, 8.2), 2.39 (2H, dd, J=13.9, 8.2), 2.59 (2H, m), 2.65 (3H, s), 2.66 (2H, s), 2.80 (2H, m), 4.54 (2H, s), 5.15 (2H, s), 5.20 (2H, d, J=2.6), 5.76-5.92 (2H, m), 6.72 (1H, d, J=7.3), 6.90 (1H, d, J=7.3), 7.09 (1H, t, J=7.3) |
| I-13 | | 1.50-1.83 (10H, m), 2.30 (3H, s), 2.60 (2H, m), 2.77 (4H, m), 3.88 (2H, s), 6.63 (1H, d, J=7.6), 6.87 (1H, d, J=7.6), 7.06 (1H, t, J=7.6) |
| I-14 | 119-120 | 0.99 (6H, d, J=6.9), 1.01 (6H, d, J=6.9), 1.73-1.84 (4H, m), 1.96 (2H, sept, J=6.9), 2.31 (3H, s), 2.61 (2H, m), 2.72 (2H, s), 2.79 (2H, m), 3.98 (2H, s), 6.60 (1H, d, J=7.6), 6.86 (1H, d, J=7.6), 7.05 (1H, t, J=7.6) |
| I-15 | | 1.73-1.85 (4H, m), 2.14-2.30 (4H, m), 2.33 (3H, s), 2.62 (2H, m), 2.64 (2H, s), 2.79 (2H, m), 3.84 (2H, s), 5.15-5.21 (4H, m), 5.73-5.89 (2H, m), 6.63 (1H, d, J=7.6), 6.87 (1H, d, J=7.6), 7.07 (1H, t, J=7.6) |

[表7]

| 化合物 番号 | 物性 | |
|--------------------------|-------------|--|
| | No. | 融点 °C |
| NMR (CDCl ₃) | | |
| I-16 | 127.5-128.5 | 0.89 (6H, t, J=7.3), 1.45-1.66 (4H, m), 2.07 (2H, quint, J=7.6), 2.61 (2H, s), 2.64 (3H, s), 2.88 (2H, t, J=7.6), 2.95 (2H, t, J=7.6), 4.48 (2H, s), 6.73 (1H, d, J=7.6), 7.03 (1H, d, J=7.6), 7.14 (1H, t, J=7.6) |
| I-17 | 110-111 | 1.65-1.88 (8H, m), 2.07 (2H, quint, J=7.6), 2.63 (3H, s), 2.75 (2H, s), 2.87 (2H, t, J=7.6), 2.95 (2H, t, J=7.6), 6.74 (1H, d, J=7.6), 7.04 (1H, d, J=7.6), 7.15 (1H, m) |
| I-18 | 112-114 | 1.37-1.65 (8H, m), 1.76-1.81 (2H, m), 2.07 (2H, quint, J=7.3), 2.64 (3H, s), 2.66 (2H, s), 2.88 (2H, t, J=7.6), 2.95 (2H, t, J=7.6), 4.56 (2H, s), 6.74 (1H, d, J=7.6), 7.04 (1H, d, J=7.3), 7.14 (1H, m) |
| I-19 | 135-136 | 1.56-1.73 (8H, m), 2.06 (2H, quint, J=7.3), 2.30 (3H, s), 2.76 (2H, s), 2.87 (2H, t, J=7.6), 2.95 (2H, t, J=7.6), 3.88 (2H, s), 6.68 (1H, d, J=7.6), 7.02 (1H, d, J=7.6), 7.13 (1H, m) |
| I-20 | 103-105 | 1.44-1.57 (10H, m), 2.07 (2H, quint, J=7.3), 2.32 (3H, s), 2.65 (2H, s), 2.88 (2H, t, J=7.6), 2.95 (2H, t, J=7.6), 3.85 (2H, s), 6.69 (1H, d, J=7.6), 7.02 (1H, d, J=7.6), 7.13 (1H, m) |
| I-21 | | 1.65-1.90 (8H, m), 2.68 (3H, s), 2.75 (2H, s), 4.65 (2H, s), 7.09 (1H, d, J=7.2), 7.42-7.52 (3H, m), 7.68 (1H, d, J=7.2), 7.86 (1H, m), 8.08 (1H, d, J=7.2) |
| I-22 | 139-140.5 | 0.92 (6H, t, J=7.3), 1.22-1.55 (8H, m), 2.62 (2H, s), 2.70 (3H, s), 4.57 (2H, s), 7.08 (1H, d, J=7.3), 7.42-7.51 (2H, m), 7.67 (1H, d, J=8.2), 7.85 (1H, m), 8.06 (1H, m) |
| I-23 | 118-119 | 1.30-1.85 (10H, m), 2.66 (2H, s), 2.70 (3H, s), 4.65 (2H, s), 7.09 (1H, d, J=7.3), 7.42-7.53 (3H, m), 7.67 (1H, d, J=8.2), 7.85 (1H, m), 8.07 (1H, m) |
| I-24 | 122.5-123.5 | 0.89 (6H, t, J=7.3), 1.45-1.70 (4H, m), 2.61 (2H, s), 2.70 (3H, s), 4.57 (2H, s), 7.08 (1H, dd, J=7.6, 1.0), 7.42-7.54 (3H, m), 7.67 (1H, d, J=8.2), 7.86 (1H, m), 8.07 (1H, m) |
| I-25 | 108.5-109.5 | 0.94 (6H, t, J=7.3), 1.15-1.49 (8H, m), 2.38 (3H, s), 2.58 (2H, s), 3.88 (2H, s), 6.98 (1H, dd, J=7.3, 1.0), 7.40-7.52 (3H, m), 7.64 (1H, d, J=8.2), 7.85 (1H, m), 8.11 (1H, m) |
| I-26 | 125.5-126.5 | 1.26-1.70 (10H, m), 2.38 (3H, s), 2.63 (2H, s), 3.93 (2H, s), 6.99 (1H, dd, J=7.3, 1.3), 7.40-7.52 (3H, m), 7.64 (1H, d, J=8.2), 7.84 (1H, dd, J=4.3, 2.3), 8.11 (1H, m) |
| I-27 | 121-122 | 1.01 (6H, d, J=6.9), 1.07 (6H, d, J=6.9), 2.03 (2H, sept, J=6.9), 2.69 (3H, s), 2.77 (2H, s), 4.75 (2H, s), 7.04 (1H, dd, J=7.6, 1.0), 7.41-7.53 (3H, m), 7.65 (1H, d, J=7.9), 7.84 (1H, m), 8.06 (1H, m) |
| I-28 | | 2.26 (2H, dd, J=14.2, 8.2), 2.40 (2H, dd, J=14.2, 7.3), 2.67 (2H, s), 2.70 (3H, s), 4.64 (2H, s), 5.15 (2H, m), 5.19 (2H, m), 5.77-5.89 (2H, m), 7.09 (1H, d, J=7.6), 7.42-7.53 (3H, m), 7.68 (1H, d, J=7.9), 7.86 (1H, m), 8.06 (1H, m) |
| I-29 | 98-99 | 1.00 (6H, d, J=6.9), 1.02 (6H, d, J=6.9), 1.97 (2H, sept, J=6.9), 2.37 (3H, s), 2.69 (2H, s), 4.07 (2H, s), 6.96 (1H, dd, J=7.3, 1.0), 7.38-7.52 (3H, m), 7.63 (1H, d, J=8.6), 7.84 (1H, m), 8.11 (1H, m) |
| I-30 | 118-119 | 1.55-1.94 (8H, m), 2.40 (3H, s), 2.69 (3H, s), 2.73 (2H, d, J=2.3), 4.57-4.83 (2H, m), 7.34 (1H, d, J=8.2), 7.40-7.45 (2H, m), 7.58 (1H, d, J=8.2), 7.80 (1H, m), 7.97 (1H, m) |
| I-31 | 134-135 | 1.31-1.84 (10H, m), 2.40 (3H, s), 2.64 (2H, d, J=3.0), 2.71 (3H, s), 4.51 (1H, d, J=12.9), 4.83 (1H, d, J=12.9), 7.34 (1H, d, J=8.2), 7.40-7.47 (2H, m), 7.58 (1H, d, J=8.2), 7.40-7.47 (2H, m), 7.58 (1H, d, J=8.2), 7.80 (1H, m), 8.00 (1H, m) |

[表8]

| 化合物 番号 | 物性 | |
|-----------|-----------------|---|
| No. | 融点 °C | NMR (CDCl ₃) |
| I-32 | 140-141 | 1.57-1.94 (8H, m), 2.68 (3H, s), 2.76 (2H, s), 4.64 (2H, s), 7.02 (1H, d, J=7.9), 7.51-7.66 (3H, m), 8.06 (1H, d, J=8.2), 8.27 (1H, d, J=7.6) |
| I-33 | 181-182 | 1.31-1.69 (8H, m), 1.73-1.86 (2H, m), 2.67 (2H, s), 2.70 (3H, s), 4.64 (2H, s), 7.02 (1H, d, J=7.9), 7.51-7.66 (3H, m), 8.09 (1H, d, J=7.6), 8.27 (1H, d, J=7.9) |
| I-34 | | 1.50-1.83 (8H, m), 2.35 (3H, s), 2.77 (2H, s), 3.95 (2H, s), 6.92 (1H, d, J=7.9), 7.50-7.64 (3H, m), 8.07 (1H, dd, J=7.6, 1.0), 8.26 (1H, dd, J=7.6, 1.3) |
| I-35 | 145.5- 146.5 | 1.37-1.69 (10H, m), 2.38 (3H, s), 2.65 (2H, s), 3.93 (2H, s), 6.91 (1H, d, J=7.9), 7.50-7.65 (3H, m), 8.13 (1H, d, J=7.6), 8.26 (1H, d, J=7.6) |
| I-36 | 127-128 | 1.50-1.95 (8H, m), 2.68 (3H, s), 2.74 (2H, s), 3.95 (3H, s), 4.69 (2H, s), 7.32-7.45 (3H, m), 7.68 (1H, d, J=8.2), 7.80 (1H, d, J=7.6), 7.99 (1H, d, J=8.2) |
| I-37 | 137-141 | 1.32-1.85 (10H, m), 2.63 (2H, s), 2.70 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.68 (2H, s), 7.31-7.48 (3H, m), 7.68 (1H, d, J=8.9), 7.80 (1H, d, J=7.6), 8.02 (1H, d, J=7.6) |
| I-38 | 118-119 | 1.01 (6H, d, J=6.9), 1.06 (6H, d, J=6.9), 2.02 (2H, sept, J=6.9), 2.67 (3H, s), 2.73 (2H, s), 3.94 (3H, s), 4.80 (2H, s), 7.30-7.45 (3H, m), 7.66 (1H, d, J=9.2), 7.79 (1H, d, J=8.2), 8.01 (1H, d, J=8.2) |
| I-39 | 168-169 | 1.30-1.71 (8H, m), 1.73-1.89 (2H, m), 2.66 (2H, s), 2.69 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.63 (2H, s), 6.79 (1H, d, J=8.2), 7.03 (1H, d, J=7.6), 7.47-7.55 (2H, m), 8.05 (1H, m), 8.26 (1H, m) |
| I-40 | 116-118 | 1.01 (6H, d, J=6.9), 1.07 (6H, d, J=6.9), 2.03 (2H, sept, J=6.9), 2.69 (3H, s), 2.77 (2H, s), 4.01 (3H, s), 4.74 (2H, s), 6.79 (1H, d, J=7.9), 6.98 (1H, d, J=7.9), 7.47-7.53 (2H, m), 8.05 (1H, m), 8.26 (1H, m) |
| I-41 | 187-188 | 1.30-1.69 (8H, m), 1.72-1.85 (2H, m), 2.67 (2H, s), 2.70 (3H, s), 4.64 (2H, s), 6.97 (1H, d, J=7.9), 7.50-7.66 (2H, m), 7.75 (1H, d, J=7.9), 8.08 (1H, d, J=8.2), 8.24 (1H, d, J=8.9) |
| I-42 | 132-133 | 1.31-1.70 (8H, m), 1.75-1.90 (2H, m), 2.71 (5H, s), 4.68 (2H, s), 7.19 (1H, d, J=7.6), 7.41 (1H, d, J=7.6), 7.43-7.57 (3H, m), 7.80-7.89 (2H, m), 8.16 (1H, m), 8.68 (1H, d, J=4.0), 8.78 (1H, s) |
| I-43 | | 1.01 (6H, d, J=6.9), 1.07 (6H, d, J=6.9), 2.05 (2H, sept, J=6.9), 2.68 (3H, s), 2.77 (2H, s), 2.89 (6H, s), 4.74 (2H, s), 6.98 (1H, d, J=7.9), 7.05 (1H, d, J=7.9), 7.42-7.57 (2H, m), 8.07 (1H, m), 8.24 (1H, m) |
| I-44 | 115-117 | 1.55-1.94 (8H, m), 2.66 (3H, s), 2.76 (2H, s), 2.90 (6H, s), 4.63 (2H, s), 7.01-7.05 (2H, m), 7.44-7.55 (2H, m), 8.04 (1H, m), 8.25 (1H, m) |
| I-45 | 114-115.5 | 1.22-1.66 (8H, m), 1.75-1.86 (2H, m), 2.67 (2H, s), 2.69 (3H, s), 2.90 (6H, s), 4.64 (2H, s), 7.05 (2H, m), 7.44-7.55 (2H, m), 8.08 (1H, m), 8.25 (1H, m) |
| I-46 | 138-139 | 1.50-1.70 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.70 (3H, s), 2.73 (2H, s), 3.70-3.80 (4H, m), 4.79 (2H, s), 7.09 (1H, d, J=7.3), 7.43-7.55 (3H, m), 7.69 (1H, d, J=8.2), 7.87 (1H, m), 8.06 (1H, m) |
| I-47 | 96.5-98 | 1.50-1.70 (2H, m), 1.70-1.90 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.71 (2H, s), 3.60-3.80 (4H, m), 4.05 (2H, s), 6.98 (1H, dd, J=7.2, 1.0), 7.40-7.54 (3H, m), 7.66 (1H, d, J=8.2), 7.85 (1H, m), 8.10 (1H, m) |

[表9]

| 化合物 番号 | 物性 | |
|--------------------------|-------------|---|
| | No. | 融点 °C |
| NMR (CDCl ₃) | | |
| I-48 | 119-120 | 1.60-1.94 (8H, m), 2.68 (3H, s), 2.75 (2H, s), 3.90 (3H, s), 4.63 (2H, s), 7.08 (1H, dd, J=7.6, 1.3), 7.17 (1H, dd, J=8.9, 2.3), 7.32 (1H, m), 7.40 (1H, d, J=2.4), 7.62 (1H, d, J=8.2), 7.76 (1H, d, J=8.9) |
| I-49 | 141-142 | 1.23-1.66 (8H, m), 1.72-1.88 (2H, m), 2.66 (2H, s), 2.69 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.64 (2H, s), 7.07 (1H, d, J=7.3), 7.16 (1H, dd, J=8.9, 2.6), 7.31 (1H, m), 7.46 (1H, d, J=2.3), 7.61 (1H, d, J=8.2), 7.76 (1H, d, J=8.9) |
| I-50 | 93-95 | 1.02 (6H, d, J=6.9), 1.08 (6H, d, J=6.9), 2.03 (2H, sept, J=6.9), 2.70 (3H, s), 2.77 (2H, s), 3.89 (3H, s), 4.74 (2H, s), 7.02 (1H, dd, J=7.6, 1.3), 7.16 (1H, dd, J=8.9, 2.6), 7.31 (1H, m), 7.44 (1H, d, J=2.3), 7.59 (1H, d, J=8.2), 7.75 (1H, d, J=8.9) |
| I-51 | 116.5-117.5 | 1.50-1.70 (2H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.30-2.60 (4H, m), 2.32 (3H, s), 2.68 (2H, s), 2.70 (3H, s), 4.70 (2H, s), 7.09 (1H, d, J=6.3), 7.42-7.55 (3H, m), 7.68 (1H, d, J=7.9), 7.86 (1H, m), 8.06 (1H, m) |
| I-52 | 119-120 | 1.30-1.70 (8H, m), 1.39 (3H, t, J=7.4), 1.70-1.90 (2H, m), 2.65 (2H, s), 3.32 (2H, q, J=7.4), 4.63 (2H, s), 7.10 (1H, m), 7.42-7.54 (3H, m), 7.67 (1H, d, J=8.2), 7.85 (1H, m), 8.08 (1H, m) |
| I-53 | 95.5-97 | 1.01 (1H, d, J=6.9), 1.06 (6H, d, J=6.9), 1.37 (3H, t, J=7.4), 2.02 (2H, sept, J=6.9), 2.76 (2H, s), 3.31 (2H, q, J=7.4), 4.71 (2H, s), 7.05 (1H, d, J=6.6), 7.41-7.53 (3H, m), 7.65 (1H, d, J=8.2), 7.85 (1H, m), 8.09 (1H, m) |
| I-54 | 123.5-124.5 | 1.30-1.70 (8H, m), 1.70-1.90 (2H, m), 2.67 (2H, s), 3.47 (3H, s), 4.62 (2H, s), 5.50 (2H, s), 7.13 (1H, dd, J=7.3, 1.0), 7.43-7.55 (3H, m), 7.68 (1H, d, J=8.2), 7.86 (1H, m), 8.07 (1H, m) |
| I-55 | 106-107 | 1.01 (6H, d, J=6.9), 1.06 (6H, d, J=6.9), 2.03 (2H, sept, J=6.9), 2.79 (2H, s), 3.44 (3H, s), 4.69 (2H, s), 5.48 (2H, s), 7.08 (1H, d, J=7.3), 7.41-7.53 (3H, m), 7.66 (1H, d, J=8.2), 7.85 (1H, m), 8.08 (1H, m) |
| I-56 | 120-121 | 1.34 (3H, t, J=7.4), 1.30-1.70 (10H, m), 2.62 (2H, s), 2.96 (2H, q, J=7.4), 3.92 (2H, s), 7.00 (1H, dd, J=7.3, 1.0), 7.40-7.52 (3H, m), 7.64 (1H, d, J=8.2), 7.84 (1H, m), 8.11 (1H, m) |
| I-57 | 101.5-102.5 | 1.00 (6H, d, J=6.9), 1.01 (6H, d, J=6.9), 1.32 (3H, t, J=7.3), 1.97 (2H, sept, J=6.9), 2.69 (2H, s), 2.94 (2H, q, J=7.3), 4.05 (2H, s), 6.96 (1H, dd, J=7.3, 1.0), 7.38-7.52 (3H, m), 7.62 (1H, d, J=8.2), 7.84 (1H, m), 8.12 (1H, m) |
| I-58 | 142-143 | 1.56-1.94 (8H, m), 2.67 (3H, s), 2.74 (2H, s), 3.93 (3H, s), 4.64 (2H, s), 6.94 (1H, dd, J=7.3, 1.0), 7.11-7.15 (2H, m), 7.41 (1H, m), 7.57 (1H, d, J=8.2), 7.94 (1H, d, J=8.9) |
| I-59 | 140.5-141.5 | 1.24-1.66 (8H, m), 1.71-1.85 (2H, m), 2.65 (2H, s), 2.70 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.64 (2H, s), 6.94 (1H, dd, J=7.3, 1.0), 7.11-7.15 (2H, m), 7.41 (1H, m), 7.56 (1H, d, J=7.9), 7.97 (1H, d, J=8.9) |
| I-60 | 141-142 | 1.01 (6H, d, J=6.9), 1.07 (6H, d, J=6.9), 2.02 (2H, sept, J=6.9), 2.69 (3H, s), 2.76 (2H, s), 3.93 (3H, s), 4.74 (2H, s), 6.89 (1H, dd, J=7.3, 1.0), 7.11-7.15 (2H, m), 7.40 (1H, m), 7.54 (1H, d, J=8.2), 7.97 (1H, d, J=9.6) |
| I-61 | 121-122 | 1.35-1.86 (10H, m), 2.60 (2H, s), 2.69 (3H, s), 4.61 (2H, s), 5.16 (2H, s), 7.06 (1H, d, J=7.6), 7.23-7.47 (7H, m), 7.55 (1H, d, J=2.3), 7.61 (1H, d, J=7.9), 7.78 (1H, d, J=8.9) |
| I-62 | 88-91 | 1.34-1.85 (10H, m), 2.67 (2H, s), 2.69 (3H, s), 4.64 (2H, s), 5.07 (1H, s), 7.06-7.15 (2H, m), 7.26-7.37 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=7.9), 7.77 (1H, d, J=8.9) |

[表10]

| 化合物 番号 | 物性 | |
|--------------------------|-------------------|---|
| | No. | 融点 °C |
| NMR (CDCl ₃) | | |
| I-63 | 121-122 | 1.60-1.90 (8H, m), 2.67 (3H, s), 2.74 (2H, s), 4.01 (3H, s), 4.64 (2H, s), 6.85 (1H, d, J=8.1), 7.10 (1H, dd, J=7.3, 1.0), 7.34-7.47 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=8.6), 8.10 (1H, d, J=8.2) |
| I-64 | 150-151 | 1.30-1.70 (8H, m), 1.70-1.90 (2H, m), 2.65 (2H, s), 2.69 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.64 (2H, s), 6.85 (1H, d, J=7.6), 7.10 (1H, dd, J=7.3, 1.0), 7.35-7.47 (2H, m), 7.62 (1H, d, J=8.2), 8.08 (1H, d, J=8.2) |
| I-65 | 128-129 | 1.01 (6H, d, J=6.9), 1.06 (6H, d, J=6.9), 2.02 (2H, sept, J=6.9), 2.69 (3H, s), 2.76 (2H, s), 4.01 (3H, s), 4.74 (2H, s), 6.84 (1H, d, J=7.3), 7.05 (1H, dd, J=7.3, 1.0), 7.34-7.46 (2H, m), 7.63 (1H, d, J=8.2), 8.07 (1H, d, J=8.6) |
| I-66 | 142-143 | 1.50-1.80 (8H, m), 2.34 (3H, s), 2.75 (2H, s), 3.95 (2H, s), 4.00 (3H, s), 6.84 (1H, d, J=7.3), 7.00 (1H, dd, J=7.3, 1.0), 7.34-7.45 (2H, m), 7.62 (1H, d, J=8.6), 8.06 (1H, d, J=8.2) |
| I-67 | 125-126 | 1.30-1.70 (10H, m), 2.37 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.00 (3H, s), 6.85 (1H, d, J=7.6), 7.00 (1H, dd, J=7.3, 1.0), 7.35-7.45 (2H, m), 7.67 (1H, d, J=8.6), 8.06 (1H, d, J=8.6) |
| I-68 | 152-153 | 0.99 (6H, d, J=6.9), 1.01 (6H, d, J=6.9), 1.97 (2H, sept, J=6.9), 2.36 (3H, s), 2.68 (2H, s), 4.00 (3H, s), 4.06 (2H, s), 6.84 (1H, d, J=6.9), 6.97 (1H, dd, J=7.3, 1.0), 7.35-7.44 (2H, m), 7.67 (1H, d, J=8.6), 8.05 (1H, d, J=8.2) |
| I-69 | 146-148 | 1.30-1.84 (10H, m), 2.65 (2H, s), 2.69 (3H, s), 4.64 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.94 (1H, d, J=7.3, 1.6), 7.19-7.23 (2H, m), 7.31-7.55 (7H, m), 7.98 (1H, d, J=8.6) |
| I-70 | 144-145 | 1.01 (6H, d, J=6.9), 1.07 (6H, d, J=6.9), 2.02 (2H, sept, J=6.9), 2.69 (3H, s), 2.76 (2H, s), 4.74 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.89 (1H, dd, J=7.3, 1.0), 7.19-7.23 (2H, m), 7.31-7.54 (7H, m), 7.99 (1H, d, J=8.6) |
| I-71 | 167-168 | 1.31-1.85 (10H, m), 2.66 (2H, s), 2.69 (3H, s), 4.64 (2H, s), 5.08 (1H, s), 6.93 (1H, dd, J=7.3, 1.3), 7.08 (1H, dd, J=8.9, 2.6), 7.16 (1H, d, J=2.6), 7.40 (1H, m), 7.50 (1H, d, J=8.2), 7.99 (1H, d, J=8.9) |
| I-72 | | 1.31-1.85 (10H, m), 2.67 (2H, s), 2.70 (3H, s), 3.20 (3H, s), 4.64 (2H, s), 7.12 (1H, dd, J=7.3, 1.0), 7.39 (1H, dd, J=9.2, 2.3), 7.52 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=8.2), 7.76 (1H, d, J=2.6), 8.18 (1H, d, J=9.2) |
| I-73 | | 1.30-1.84 (10H, m), 1.50 (9H, s), 2.66 (2H, s), 2.69 (3H, s), 4.63 (2H, s), 4.64 (2H, s), 6.96 (1H, dd, J=7.3, 1.0), 7.07 (1H, d, J=2.6), 7.21 (1H, dd, J=9.2, 2.6), 7.4 (1H, m), 7.52 (1H, d, J=8.2), 8.00 (1H, d, J=9.2) |
| I-74 | 139-142 (dec.) | 1.30-1.86 (10H, m), 2.36 (1H, s), 2.66 (2H, s), 2.69 (3H, s), 4.64 (2H, s), 4.80 (2H, s), 6.98 (1H, dd, J=7.3, 1.0), 7.12-7.28 (2H, m), 7.43 (1H, m), 7.55 (1H, d, J=8.2), 8.03 (1H, d, J=9.2) |
| I-75 | 119-120 | 1.01 (6H, d, J=6.9), 1.07 (6H, d, J=6.9), 2.02 (2H, sept, J=6.9), 2.69 (3H, s), 2.77 (2, s), 4.74 (2H, s), 5.10 (1H, brs), 6.88 (1H, d, J=7.3), 7.07 (1H, dd, J=8.9, 2.3), 7.15 (1H, d, J=2.6), 7.38 (1H, m), 7.48 (1H, d, J=8.2), 7.99 (1H, dd, J=8.9) |
| I-76 | | 1.02 (6H, d, J=6.9), 1.07 (6H, d, J=6.9), 2.02 (2H, sept, J=6.9), 2.70 (3H, s), 2.78 (2H, s), 3.19 (3H, s), 4.74 (2H, s), 7.07 (1H, dd, J=7.3, 1.0), 7.39 (1H, dd, J=9.2, 2.6), 7.51 (1H, m), 7.64 (1H, d, J=8.2), 7.75 (1H, d, J=3.3), 8.18 (1H, d, J=9.2) |

[表11]

| 化合物 番号 | 物性 | |
|-----------|---------------------|---|
| No. | 融点 °C | NMR (CDCl ₃) |
| I-77 | | 1.01 (6H, d, J=6.9), 1.07 (6H, d, J=6.9), 1.50 (9H, s), 2.02 (2H, sept, J=6.9), 2.69 (3H, s), 2.76 (2H, s), 4.63 (2H, s), 4.74 (2H, s), 6.91 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=2.6), 7.20 (1H, dd, J=9.2, 2.6), 7.40 (1H, m), 7.51 (1H, d, J=8.6), 7.99 (1H, d, J=9.2) |
| I-78 | 150-152 (dec.) | 1.01 (6H, d, J=6.9), 1.06 (6H, d, J=6.9), 2.02 (2H, sept, J=6.9), 2.69 (3H, s), 2.77 (2H, s), 4.74 (2H, s), 4.80 (2H, s), 6.94 (1H, d, J=6.6), 7.13 (1H, d, J=2.6), 7.21 (1H, dd, J=9.2, 2.6), 7.42 (1H, m), 7.54 (1H, d, J=7.9), 8.03 (1H, d, J=8.9) |
| I-79 | 154-155 | 1.30-1.70 (8H, m), 1.70-1.90 (2H, m), 2.65 (2H, s), 2.69 (3H, s), 4.64 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.93 (1H, d, J=7.3), 7.11 (1H, dd, J=7.3, 1.0), 7.32-7.48 (5H, m), 7.52-7.56 (2H, m), 7.65 (1H, d, J=8.6), 8.18 (1H, d, J=8.2) |
| I-80 | 129-130 | 1.01 (6H, d, J=6.9), 1.07 (6H, d, J=6.9), 2.02 (2H, sept, J=6.9), 2.69 (3H, s), 2.76 (2H, s), 4.75 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.92 (1H, d, J=7.3), 7.06 (1H, dd, J=7.3, 1.0), 7.33-7.47 (5H, m), 7.52-7.56 (2H, m), 7.65 (1H, d, J=8.6), 8.17 (1H, d, J=8.2) |
| I-81 | 69.5-71 | 1.30-1.70 (8H, m), 1.70-1.90 (2H, m), 2.66 (2H, s), 2.69 (3H, s), 4.64 (2H, s), 5.54 (1H, s), 6.85 (1H, m), 7.10 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.46 (1H, dd, J=8.2, 7.3), 7.63 (1H, d, J=8.6), 8.01 (1H, d, J=8.2) |
| I-82 | 110-112 | 1.01 (6H, d, J=6.9), 1.06 (6H, d, J=6.9), 2.02 (2H, sept, J=6.9), 2.69 (3H, s), 2.76 (2H, s), 4.74 (2H, s), 5.43 (1H, brs), 6.84 (1H, d, J=6.6), 7.05 (1H, d, J=6.6), 7.29 (1H, m), 7.45 (1H, m), 7.64 (1H, d, J=8.2), 7.99 (1H, d, J=8.6) |
| I-83 | 166.5- 167.5 | 1.30-1.70 (8H, m), 1.70-1.90 (2H, m), 2.68 (2H, s), 2.70 (3H, s), 3.22 (3H, s), 4.65 (2H, s), 7.18 (1H, d, J=6.6), 7.47 (1H, m), 7.53-7.60 (2H, m), 7.95 (1H, d, J=8.2), 8.06 (1H, d, J=8.2) |
| I-84 | 128.5- 129.5 | 1.02 (6H, d, J=6.9), 1.07 (6H, d, J=6.9), 2.02 (2H, sept, J=6.9), 2.69 (3H, s), 2.79 (2H, s), 3.21 (3H, s), 4.74 (2H, s), 7.12 (1H, d, J=7.3), 7.46 (1H, t, J=7.9), 7.52-7.59 (2H, m), 7.93 (1H, d, J=8.6), 8.06 (1H, d, J=8.6) |
| I-85 | 129-130 | 1.31-1.70 (8H, m), 1.70-1.90 (2H, m), 1.51 (9H, s), 2.65 (2H, s), 2.69 (3H, s), 4.64 (2H, s), 4.71 (2H, s), 6.74 (1H, d, J=7.6), 7.11 (1H, d, J=6.6), 7.34 (1H, t, J=8.1), 7.46 (1H, dd, J=8.4, 7.4), 7.67 (1H, d, J=8.2), 8.20 (1H, d, J=8.2) |
| I-86 | 112-113 | 1.01 (6H, d, J=6.9), 1.07 (6H, d, J=6.9), 1.51 (9H, s), 2.02 (2H, sept, J=6.9), 2.69 (3H, s), 2.76 (2H, s), 4.70 (2H, s), 4.74 (2H, s), 6.73 (1H, d, J=7.3), 7.06 (1H, d, J=6.3), 7.34 (1H, t, J=8.1), 7.45 (1H, m), 7.67 (1H, d, J=8.2), 8.18 (1H, d, J=8.2) |
| I-87 | 153-154.5 (dec.) | 1.30-1.70 (8H, m), 1.70-1.90 (2H, m), 2.65 (2H, s), 2.69 (3H, s), 4.64 (2H, s), 4.86 (2H, s), 6.78 (1H, d, J=7.6), 7.13 (1H, d, J=7.3), 7.36 (1H, m), 7.48 (1H, m), 7.71 (1H, d, J=8.6), 8.15 (1H, d, J=8.2) |
| I-88 | 156.5-158 (dec.) | 1.01 (6H, d, J=6.9), 1.06 (6H, d, J=6.9), 2.01 (2H, sept, J=6.9), 2.69 (3H, s), 2.76 (2H, s), 4.74 (2H, s), 4.86 (2H, s), 6.78 (1H, d, J=7.6), 7.08 (1H, d, J=6.6), 7.36 (1H, m), 7.47 (1H, m), 7.72 (1H, d, J=8.6), 8.13 (1H, d, J=8.2) |

[表12]

| 化合物 番号 | 物性 | |
|--------------------------|-------------------|---|
| | No. | 融点 °C |
| NMR (CDCl ₃) | | |
| I-89 | 131-132 | 1.31-1.88 (10H, m), 1.57 (9H, s), 2.65 (2H, s), 2.74 (3H, s), 4.60 (2H, s), 4.65 (2H, s), 7.07 (1H, d, J=6.3), 7.27 (1H, m), 7.34 (1H, d, J=7.6), 7.47 (1H, d, J=2.6), 7.61 (1H, d, J=8.2), 7.78 (1H, d, J=9.2) |
| I-90 | 124-130 (dec.) | 1.31-1.90 (10H, m), 2.65 (2H, s), 2.73 (3H, s), 4.64 (2H, s), 4.77 (2H, s), 7.09 (1H, d, J=7.3), 7.26 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.51 (1H, d, J=2.3), 7.63 (1H, d, J=8.2), 7.81 (1H, d, J=8.9) |
| I-91 | 130-131 | 1.31-1.87 (10H, m), 2.67 (2H, s), 2.71 (3H, s), 3.16 (3H, s), 4.65 (2H, s), 7.16 (1H, d, J=7.3), 7.40-7.53 (2H, m), 7.69 (1H, d, J=7.9), 7.91 (1H, d, J=8.9), 8.10 (1H, s) |
| I-92 | 155-156 | 1.31-1.87 (10H, m), 2.68 (2H, s), 2.73 (3H, s), 4.66 (2H, s), 4.87 (2H, s), 7.11 (1H, d, J=7.3), 7.19 (1H, dd, J=8.9, 2.3), 7.40 (1H, m), 7.55 (1H, d, J=2.3), 7.64 (1H, d, J=7.9), 7.82 (1H, d, J=9.2) |
| I-93 | | 1.02 (6H, d, J=6.9), 1.08 (6H, d, J=6.9), 1.96-2.10 (2H, m), 2.68 (3H, s), 2.74 (2H, s), 4.73 (2H, s), 5.14 (2H, s), 7.02 (1H, d, J=7.3), 7.22-7.61 (9H, m), 7.77 (1H, d, J=8.9) |
| I-94 | | 1.01 (6H, d, J=6.9), 1.07 (6H, d, J=6.9), 2.03 (2H, sept, J=6.9), 2.69 (3H, s), 2.78 (2H, s), 4.74 (2H, s), 5.17 (1H, brs), 7.02 (1H, d, J=7.3), 7.13 (1H, dd, J=8.9, 2.6), 7.29 (1H, m), 7.37 (1H, d, J=2.3), 7.58 (1H, d, J=8.2), 7.76 (1H, d, J=8.9) |
| I-95 | | 1.02 (6H, d, J=6.9), 1.09 (6H, d, J=6.9), 1.48 (9H, s), 2.04 (2H, sept, J=6.9), 2.73 (3H, s), 2.76 (2H, s), 4.59 (2H, s), 4.75 (2H, s), 7.02 (1H, d, J=7.3), 7.23-7.34 (2H, m), 7.45 (1H, d, J=2.6), 7.59 (1H, d, J=8.6), 7.77 (1H, d, J=8.9) |
| I-96 | 148-150 | 1.02 (6H, d, J=6.9), 1.08 (6H, d, J=6.9), 2.02 (2H, sept, J=6.9), 2.72 (3H, s), 2.76 (2H, s), 4.73 (2H, s), 4.76 (2H, s), 7.04 (1H, d, J=7.3), 7.25 (1H, m), 7.34 (1H, m), 7.50 (1H, d, J=2.6), 7.61 (1H, d, J=7.9), 7.80 (1H, d, J=8.9) |
| I-97 | 98-100 | 1.02 (6H, d, J=6.9), 1.07 (6H, d, J=6.9), 2.02 (2H, sept, J=6.9), 2.71 (3H, s), 2.79 (2H, s), 3.15 (3H, s), 4.74 (2H, s), 7.11 (1H, d, J=7.6), 7.39-7.51 (2H, m), 7.67 (1H, d, J=8.2), 7.90 (1H, d, J=8.2), 8.09 (1H, d, J=2.6) |
| I-98 | 156-157 | 1.36-1.68 (10H, m), 2.35 (3H, s), 2.69 (2H, s), 3.95 (2H, s), 7.08 (1H, dd, J=7.3, 0.7), 7.57 (1H, dd, J=8.9, 7.3), 7.81 (1H, dd, J=8.9, 0.7) |
| I-99 | 110-111 | 1.00 (6H, d, J=6.9), 1.03 (6H, d, J=6.9), 1.98 (2H, sept., J=6.9), 2.34 (3H, s), 2.75 (2H, s), 4.07 (2H, s), 7.05 (1H, dd, J=7.3, 1.0), 7.56 (1H, dd, J=8.9, 7.3), 7.75 (1H, dd, J=8.9, 1.0) |
| I-100 | 102.5-104 | 1.22-1.66 (8H, m), 1.68-1.85 (6H, m), 1.94-2.08 (1H, m), 2.50-2.68 (2H, m), 2.66 (2H, s), 2.71-2.84 (2H, m), 3.56 (2H, t, J=5.9), 3.85-4.00 (2H, m), 4.52 (2H, s), 6.73 (1H, d, J=7.6), 6.90 (1H, d, J=7.6), 7.09 (1H, t, J=7.6) |
| I-101 | 87-88.5 | 1.25-1.64 (8H, m), 1.69-1.86 (7H, m), 1.93-2.04 (2H, m), 2.51-2.68 (2H, m), 2.65 (2H, s), 2.72-2.87 (2H, m), 3.40-3.46 (2H, m), 3.71-3.78 (2H, m), 4.53 (2H, s), 6.72 (1H, d, J=7.6), 6.90 (1H, d, J=7.6), 7.09 (1H, t, J=7.6) |
| I-102 | 94.5-95.5 | 1.31-1.66 (8H, m), 1.70-1.85 (6H, m), 2.31 (6H, s), 2.54-2.69 (4H, m), 2.64 (2H, s), 2.74-2.83 (2H, m), 3.42 (2H, t, J=7.6), 4.52 (2H, s), 6.73 (1H, d, J=7.6), 6.89 (1H, d, J=7.6), 7.08 (1H, t, J=7.6) |

[表13]

| 化合物 番号 | 物性 | |
|-----------|-----------------|--|
| No. | 融点 °C | NMR (CDCl ₃) |
| I-103 | | 1.28-1.95 (16H, m), 2.23 (6H, s), 2.35-2.41 (2H, m), 2.51-2.66 (2H, m), 2.64 (2H, s), 2.71-2.84 (2H, m), 3.25-3.32 (2H, m), 4.53 (2H, s), 6.72 (1H, d, J=7.6), 6.89 (1H, d, J=7.6), 7.09 (1H, t, J=7.6) |
| I-104 | | 1.01 (6H, d, J=6.9), 1.07 (6H, d, J=6.9), 1.97-2.12 (4H, m), 2.64 (3H, s), 2.78 (2H, s), 2.87 (2H, t, J=7.6), 2.95 (2H, t, J=7.6), 4.66 (2H, s), 6.70 (1H, d, J=7.6), 7.02 (1H, d, J=7.6), 7.13 (1H, t, J=7.6) |
| I-105 | 118-119 | 0.99 (6H, d, J=7.3), 1.01 (6H, d, J=7.3), 1.85-2.12 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.73 (2H, s), 2.86 (2H, t, J=7.6), 2.94 (2H, t, J=7.6), 3.97 (2H, s), 6.66 (1H, d, J=7.6), 7.00 (1H, d, J=7.6), 7.12 (1H, d, t=7.6) |
| I-106 | 105-106 | 0.93 (6H, t, J=6.9), 1.10-1.60 (8H, m), 2.07 (2H, quint, J=7.6), 2.32 (3H, s), 2.60 (2H, s), 2.88 (2H, t, J=7.6), 2.95 (2H, t, J=7.6), 3.79 (2H, s), 6.67 (1H, d, J=7.6), 7.01 (1H, d, J=7.6), 7.12 (1H, t, J=7.6) |
| I-107 | 144-145 | 0.92 (6H, t, J=6.9), 1.10-1.60 (8H, m), 2.07 (2H, quint, J=7.6), 2.62 (2H, s), 2.64 (3H, s), 2.88 (2H, t, J=7.6), 2.95 (2H, t, J=7.6), 4.48 (2H, s), 6.73 (1H, d, J=7.6), 7.04 (1H, d, J=7.6), 7.14 (1H, t, J=7.6) |
| I-108 | 165-168 | 1.30-1.71 (10H, m), 2.30 (3H, s), 2.66 (2H, s), 3.86 (2H, s), 4.27 (2H, s), 4.27 (2H, s), 6.52 (1H, d, J=7.8), 6.67 (1H, d, J=8.1), 6.80 (1H, dd, J=8.1, 7.8) |
| I-109 | 148-150 | 1.30-1.65 (8H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 2.63 (3H, s), 2.67 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.58 (2H, s), 6.60 (1H, d, J=7.8), 6.70 (1H, d, J=8.1), 6.82 (1H, dd, J=8.1, 7.8) |
| I-110 | | 1.30-1.74 (10H, m), 2.31 (3H, s), 2.69 (2H, s), 3.86 (2H, s), 5.98 (2H, s), 6.54 (1H, d, J=7.8), 6.65 (1H, d, J=7.8), 6.81 (1H, t, J=7.8) |
| I-111 | 124-126 | 1.21-1.70 (8H, m), 1.73-1.84 (2H, m), 2.63 (3H, s), 2.69 (2H, s), 4.58 (2H, s), 5.99 (2H, s), 6.61 (1H, d, J=8.1), 6.67 (1H, d, J=7.8), 6.83 (1H, dd, J=8.1, 7.8) |
| I-112 | 142-144 | 1.21-1.85 (10H, m), 1.97 (2H, m), 2.61 (2H, m), 2.64 (3H, s), 2.65 (2H, s), 2.91 (3H, s), 3.21 (2H, t, J=5.9), 4.54 (2H, s), 6.27 (1H, d, J=7.9), 6.43 (1H, d, J=7.9), 7.05 (12H, t, J=7.9) |
| I-113 | 86.5-87.5 | 1.01 (6H, d, J=6.9), 1.06 (6H, d, J=6.9), 2.08 (2H, sept, J=6.9), 2.69 (3H, s), 2.78 (2H, s), 4.73 (2H, s), 6.97 (1H, d, J=7.9), 7.50-7.65 (3H, m), 8.09 (1H, d, J=7.9), 8.26 (1H, d, J=7.9) |
| I-114 | 111.5- 112.5 | 1.00 (6H, d, J=6.9), 1.01 (6H, d, J=6.9), 1.97 (2H, sept, J=6.9), 2.37 (3H, s), 2.71 (2H, s), 4.06 (2H, s), 6.88 (1H, d, J=7.9), 7.49-7.65 (3H, m), 8.12 (1H, m), 8.26 (1H, m) |
| I-115 | 178-179.5 | 1.39-1.79 (10H, m), 2.70 (3H, s), 2.71 (2H, s), 4.66 (2H, s), 7.12 (1H, d, J=7.9), 7.60 (1H, m), 7.75 (1H, m), 8.15 (1H, m), 8.34 (1H, d, J=7.9), 8.74 (1H, d, J=7.9) |
| I-116 | 135-136 | 1.47-1.59 (10H, m), 2.38 (3H, s), 2.69 (2H, s), 3.95 (2H, s), 7.02 (1H, d, J=8.6), 7.60 (1H, m), 7.75 (1H, m), 8.19 (1H, d, J=8.6), 8.33 (1H, d, J=8.6), 8.75 (1H, d, J=8.6) |

[表14]

| 化合物 番号 | 物性 | |
|-----------|-----------------|--|
| No. | 融点 °C | NMR (CDCl ₃) |
| I-117 | 127.5- 128.5 | 1.36-1.69 (10H, m), 2.38 (3H, s), 2.65 (2H, s), 3.16 (3H, s), 3.93 (2H, s), 7.04-7.08 (1H, m), 7.40-7.51 (2H, m), 7.66 (1H, d, J=8.2), 7.90 (1H, d, J=8.9), 8.11 (1H, d, J=2.3) |
| I-118 | 130.5- 131.5 | 1.37-1.70 (10H, m), 1.48 (9H, s), 2.42 (3H, s), 2.61 (2H, s), 3.93 (2H, s), 4.63 (2H, s), 6.94-6.98 (1H, m), 7.22-7.33 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=2.6), 7.59 (1H, d, J=8.2), 7.77 (1H, d, J=8.9) |
| I-119 | 155.5- 156.5 | 1.32-1.68 (10H, m), 2.39 (3H, s), 2.60 (2H, s), 3.92 (2H, s), 4.77 (2H, s), 6.96-7.00 (1H, m), 7.22-7.36 (2H, m), 7.55-7.61 (1H, m), 7.77 (1H, d, J=8.9) |
| I-120 | 127-128 | 1.35-1.69 (10H, m), 2.42 (3H, s), 2.65 (2H, s), 3.94 (2H, s), 4.89 (2H, s), 6.99-7.03 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J=8.9, 2.6), 7.34-7.40 (1H, m), 7.59-7.65 (2H, m), 7.81 (1H, d, J=8.9) |
| I-121 | 131-132 | 1.02 (6H, d, J=6.9), 1.06 (6H, d, J=6.9), 2.01 (2H, sept, J=6.9), 2.69 (3H, s), 2.82 (2H, s), 4.73 (2H, s), 7.06 (1H, d, J=8.2), 7.60 (1H, m), 7.75 (1H, m), 8.16 (1H, d, J=7.9), 8.34 (1H, d, J=8.2), 8.75 (1H, d, J=8.2) |
| I-122 | 150-151 | 1.01 (6H, d, J=6.9), 1.02 (6H, d, J=6.9), 1.99 (2H, sept, J=6.9), 2.37 (3H, s), 2.75 (2H, s), 4.08 (2H, s), 6.99 (1H, d, J=8.2), 7.60 (1H, m), 7.74 (1H, m), 8.19 (1H, d, J=8.2), 8.33 (1H, d, J=8.2), 8.75 (1H, d, J=8.6) |
| I-123 | 173-175 | 1.01 (6H, d, J=6.9), 1.07 (6H, d, J=6.9), 2.02 (2H, sept, J=6.9), 2.32 (3H, s), 2.69 (3H, s), 2.78 (2H, s), 4.73 (2H, s), 7.05 (1H, d, J=7.9), 7.20-7.58 (3H, m), 7.84 (1H, m), 8.11 (1H, d, J=7.9) |
| I-124 | | 1.01 (6H, d, J=6.9), 1.07 (6H, d, J=6.9), 2.04 (2H, sept, J=6.9), 2.68 (3H, s), 2.77 (2H, s), 4.09 (2H, brs), 4.73 (2H, s), 6.76 (1H, d, J=7.9), 6.94 (1H, d, J=7.9), 7.44-7.52 (2H, m), 7.83 (1H, m), 8.10 (1H, m) |
| I-125 | 183-184 | 1.02 (6H, d, J=6.9), 1.09 (6H, d, J=6.9), 2.02 (2H, sept, J=6.9), 2.69 (3H, s), 2.79 (2H, s), 3.00 (3H, s), 4.74 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.06 (1H, d, J=7.9), 7.52-7.65 (3H, m), 8.06 (1H, d, J=7.9), 8.14 (1H, d, J=7.9) |
| I-126 | 225-226 | 1.01 (6H, d, J=6.9), 1.06 (6H, d, J=6.9), 2.01 (2H, sept, J=6.9), 2.68 (3H, s), 2.79 (2H, s), 3.51 (6H, s), 4.74 (2H, s), 7.07 (1H, d, J=7.9), 7.48-7.68 (3H, m), 8.05 (1H, d, J=7.9), 8.11 (1H, d, J=7.9) |
| I-127 | 153-154 | 1.02 (6H, d, J=6.9), 1.07 (6H, d, J=6.9), 2.03 (2H, sept, J=6.9), 2.70 (3H, s), 2.79 (2H, s), 4.75 (2H, s), 7.11 (1H, d, J=8.2), 7.49-7.61 (5H, m), 7.89-8.17 (5H, m) |
| I-128 | 140-141 | 0.95 (6H, t, J=6.9), 1.21-1.53 (8H, m), 2.39 (3H, s), 2.64 (2H, s), 3.89 (2H, s), 7.01 (1H, d, J=8.2), 7.60 (1H, m), 7.75 (1H, m), 8.19 (1H, d, J=8.2), 8.33 (1H, d, J=8.2), 8.75 (1H, d, J=8.2) |
| I-129 | 171.5- 172.5 | 0.92 (6H, t, J=6.9), 1.26-1.61 (8H, m), 2.67 (2H, s), 2.7.0 (3H, s), 4.57 (2H, s), 7.10 (1H, d, J=8.2), 7.60 (1H, m), J= 7.76 (1H, m), 8.15 (1H, d, J=7.9), 8.34 (1H, d, J=8.2), 8.74 (1H, d, J=8.2) |

[表15]

| 化合物 番号 | 物性 | |
|-----------|-------------|---|
| No. | 融点 °C | NMR (CDCl ₃) |
| I-130 | 135-136 | 1.42-1.82 (10H, m), 2.66 (2H, s), 2.68 (3H, s), 4.11 (2H, brs), 4.62 (2H, s), 6.77 (1H, d, J=7.9), 7.00 (1H, d, J=7.9), 7.45-7.53 (2H, m), 7.83 (1H, m), 8.12 (1H, m) |
| I-131 | 133-134.5 | 0.92 (6H, t, J=6.9), 1.18-1.59 (8H, m), 2.62 (2H, s), 2.69 (3H, s), 4.10 (2H, brs), 4.54 (2H, s), 6.77 (1H, d, J=7.9), 6.99 (1H, d, J=7.9), 7.44-7.52 (2H, m), 7.83 (1H, m), 8.11 (1H, m) |
| I-132 | 219-220 | 1.30-1.78 (10H, m), 2.18 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.78 (2H, s), 4.60 (2H, s), 7.08 (1H, d, J=8.2), 7.53-7.65 (3H, m), 8.02-8.09 (2H, m), 9.90 (1H, s) |
| I-133 | 139-140 | 1.25-1.88 (10H, m), 2.67 (2H, s), 2.69 (3H, s), 4.64 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.88 (1H, d, J=7.9), 7.03 (1H, d, J=7.9), 7.36-7.56 (7H, m), 8.06 (1H, m), 8.36 (1H, m) |
| I-134 | 104.5-105.5 | 1.01 (6H, d, J=6.9), 1.07 (6H, d, J=6.9), 2.03 (2H, sept, J=6.9), 2.69 (3H, s), 2.77 (2H, s), 4.74 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.87 (1H, d, J=8.3), 6.97 (1H, d, J=8.3), 7.33-7.55 (7H, m), 8.06 (1H, m), 8.34 (1H, m) |
| I-135 | 142-143 | 1.28-1.68 (8H, m), 1.71-1.87 (2H, m), 2.66 (2H, s), 2.69 (3H, s), 4.29 (2H, s), 5.28 (1H, s), 6.81 (1H, d, J=7.9), 6.97 (1H, d, J=7.9), 7.48-7.55 (2H, m), 8.07 (1H, m), 8.18 (1H, m) |
| I-136 | 166-167 | 1.30-1.67 (8H, m), 1.72-1.89 (2H, m), 2.69 (5H, s), 3.21 (3H, s), 4.64 (2H, s), 7.08 (1H, d, J=8.2), 7.50-7.63 (3H, m), 8.08-8.14 (2H, m) |
| I-137 | 173-174 | 1.20-1.68 (11H, m), 1.72-1.89 (2H, m), 2.66 (2H, s), 2.69 (3H, s), 4.21 (2H, q, J=7.3), 4.63 (2H, s), 6.78 (1H, d, J=8.2), 7.02 (1H, d, J=8.2), 7.45-7.53 (2H, m), 8.04 (1H, m), 8.31 (1H, m) |
| I-138 | | 1.29-1.68 (8H, m), 1.73-1.87 (2H, m), 2.67 (2H, s), 2.70 (3H, s), 4.64 (2H, s), 4.97 (2H, s), 6.92 (1H, d, J=7.9), 7.04 (1H, d, J=7.9), 7.50-7.60 (2H, m), 8.07 (1H, m), 8.21 (1H, m) |
| I-139 | | 1.01 (6H, d, J=6.9), 1.07 (6H, d, J=6.9), 2.03 (2H, sept, J=6.9), 2.69 (3H, s), 2.77 (2H, s), 4.73 (2H, s), 5.26 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=7.9), 6.91 (1H, d, J=6.9), 7.47-7.56 (2H, m), 8.05 (1H, m), 8.18 (1H, m) |
| I-140 | 139-140 | 1.25-1.87 (10H, m), 2.67 (2H, s), 2.70 (3H, s), 4.64 (2H, s), 7.02 (1H, m), 7.13 (1H, m), 7.55 (2H, m), 8.09 (2H, m) |
| I-141 | 111-112 | 1.31-1.75 (10H, m), 2.38 (3H, s), 2.64 (2H, s), 3.92 (2H, s), 6.89 (1H, m), 7.10 (1H, m), 7.55 (2H, m), 8.10 (2H, m) |
| I-142 | 118-119 | 1.01 (6H, d, J=6.9), 1.07 (6H, d, J=6.9), 2.02 (2H, sept, J=6.9), 2.69 (3H, s), 2.77 (2H, s), 4.73 (2H, s), 6.96 (1H, dd, J=7.3, 4.9), 7.11 (1H, dd, J=10.6, 8.2), 7.55 (2H, m), 8.08 (2H, m) |
| I-143 | 109-110 | 1.00 (6H, d, J=6.9), 1.02 (6H, d, J=6.9), 1.97 (2H, sept, J=6.9), 2.37 (3H, s), 2.70 (2H, s), 4.06 (2H, s), 6.88 (1H, dd, J=7.6, 4.6), 7.09 (1H, dd, J=10.2, 7.9), 7.55 (2H, m), 8.07 (2H, m) |

[表16]

| 化合物 番号 | 物性 | |
|-----------|-------------|---|
| No. | 融点 °C | NMR (CDCl ₃) |
| I-144 | 164-165 | 1.31-1.88 (10H, m), 2.69 (5H, s), 4.56 (2H, s), 7.11 (1H, d, J=7.9), 7.60 (1H, m), 7.72 (1H, m), 7.90 (1H, d, J=7.9), 8.13 (1H, d, J=8.2), 8.25 (1H, d, J=7.9) |
| I-145 | 137-138.5 | 1.01 (6H, d, J=6.9), 1.06 (6H, d, J=6.9), 2.01 (2H, sept, J=6.9), 2.69 (3H, s), 2.80 (2H, s), 4.73 (2H, s), 7.06 (1H, d, J=7.9), 7.59 (1H, m), 7.71 (1H, m), 7.87 (1H, d, J=7.6), 8.13 (1H, d, J=8.2), 8.24 (1H, d, J=8.6) |
| I-146 | 131.5-133 | 1.28-1.62 (8H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 1.99 (1H, t, J=6.3), 2.67 (2H, s), 3.61 (2H, t, J=5.9), 3.97 (2H, dt, J=6.3, 5.9), 4.62 (2H, s), 7.11 (1H, d, J=7.6), 7.42-7.54 (3H, m), 7.68 (1H, d, J=8.2), 7.83-7.88 (1H, m), 8.02-8.06 (1H, m) |
| I-147 | 90-92 | 1.24-1.65 (8H, m), 1.71-1.86 (2H, m), 1.99 (1H, t, J=5.9), 2.68 (2H, s), 3.61 (2H, t, J=5.9), 3.97 (2H, q, J=5.9), 4.61 (2H, s), 7.01-7.17 (2H, m), 7.50-7.61 (2H, m), 8.03-8.12 (2H, m) |
| I-148 | 153-154 | 1.01 (6H, d, J=6.9), 1.02 (6H, d, J=6.9), 1.98 (2H, sept, J=6.9), 2.37 (3H, s), 2.73 (2H, s), 4.07 (2H, s), 6.99 (1H, d, J=7.9), 7.59 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.86 (1H, d, J=7.9), 8.16 (1H, d, J=8.2), 8.23 (1H, d, J=8.2) |
| I-149 | 124.5-125.5 | 1.25-1.87 (11H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.66 (2H, s), 3.45-3.52 (2H, m), 3.74-3.82 (2H, m), 4.63 (2H, s), 7.10 (1H, d, J=7.3), 7.42-7.54 (3H, m), 7.67 (1H, d, J=8.6), 7.83-7.88 (1H, m), 8.05-8.09 (1H, m) |
| I-150 | 111.5-113 | 1.30-1.67 (8H, m), 1.71-1.86 (2H, m), 2.33 (6H, s), 2.65 (2H, s), 2.69 (2H, t, J=7.6), 3.48 (2H, t, J=7.6), 4.62 (2H, s), 7.10 (1H, d, J=7.3), 7.42-7.54 (3H, m), 7.67 (1H, d, J=8.2), 7.83-7.87 (1H, m), 8.08-8.12 (1H, m) |
| I-151 | 105-106 | 1.31-1.65 (8H, m), 1.73-1.86 (2H, m), 1.94 (2H, quint., J=7.6), 2.24 (6H, s), 2.41 (2H, t, J=7.6), 2.65 (2H, s), 3.35 (2H, t, J=7.6), 4.62 (2H, s), 7.09 (1H, d, J=7.3), 7.42-7.53 (3H, m), 7.67 (1H, d, J=8.2), 7.83-7.87 (1H, m), 8.08-8.11 (1H, m) |

[0017] 上記の本発明化合物の試験例を以下に示す。

試験例1 ヒトカンナビノイド受容体結合阻害実験

ヒトカンナビノイド受容体は、CB1又はCB2受容体を安定発現させたCHO細胞の膜画分を用いた。調製した膜標品と披検化合物、及び38,000 dpmの³H]CP55940(終濃度0.5 nM:PerkinElmer Life & Analytical Sciences 社製)をアッセイ緩衝液(0.5% 牛血清アルブミンを含む50 mM Tris-HCl緩衝液(pH 7.4)、1 mM EDTA、3 mM MgCl₂)中で、25°C、2時間のインキュベーションを行なった。インキュベーションの後、1% ポリエチレンイミン処理したガラスフィルターにて濾過、0.1% BSAを含む50 mM Tris-HCl緩衝液(pH 7.4)にて洗浄後、液体シンチレーションカウンターにてガラスフィルター上の放射活性を求めた。非特異的結合は10 μMの WIN55212-2(US

5081122記載のカンナビノイド受容体アゴニスト、Sigma社製)存在下で測定し、特異的結合に対する被検化合物の50%阻害濃度(IC₅₀ 値)を求めた。被検化合物のKi値は、得られたIC₅₀ 値と³H]CP55940のKd値から算出した。

[表17]

| 化合物 | CB 受容体結合阻害 Ki (nM) | |
|-------|--------------------|------|
| | CB1 | CB2 |
| I-6 | 15.0 | 0.2 |
| I-14 | 16.0 | 1.6 |
| I-22 | 20.0 | 1.5 |
| I-23 | 29.6 | 6.0 |
| I-25 | 42.5 | 1.0 |
| I-27 | 13.0 | 0.3 |
| I-28 | 31.4 | 4.8 |
| I-29 | 6.0 | 1.7 |
| I-33 | 20.7 | 1.2 |
| I-43 | 21.4 | 11.3 |
| I-77 | 35.0 | 1.5 |
| I-105 | 23 | 2.2 |
| I-108 | 21 | 0.7 |
| I-109 | 30 | 1 |
| I-113 | 10 | 0.9 |
| I-114 | 25 | 5.9 |
| I-140 | 59 | 0.8 |
| I-142 | 20 | 1.2 |
| I-143 | 29 | 1.4 |
| I-144 | 54 | 1 |

試験例2 カンナビノイド受容体を介するcAMP生成阻害実験

ヒトCB1又はCB2受容体を発現させたCHO細胞に、被検化合物を添加し15分間インキュベーションの後、フォルスコリン(終濃度4 μM、SIGMA社)を加えて20分間インキュベーションした。1N HClを添加して反応を停止させた後、上清中のcAMP量をCyclic AMP kit (CIS bio international社製)を用いて測定した。フォルスコリン刺激によるcAMP生成をフォルスコリン無刺激に対して100%とし、50%の抑制作用を示す被検化合物の濃度(IC₅₀ 値)を求めた。

[表18]

| 化合物 | cAMP 生成阻害 IC ₅₀ (nM) | |
|-------|---------------------------------|------|
| | CB1 | CB2 |
| I-6 | 3.2 | 0.2 |
| I-10 | n.t. | 0.2 |
| I-14 | 4 | 2.7 |
| I-23 | 10.4 | 1.7 |
| I-27 | 8.1 | n.t. |
| I-29 | 17.5 | n.t. |
| I-105 | 25 | n.t. |
| I-113 | 13 | 1.5 |
| I-114 | 24 | 48 |
| I-140 | 27 | n.t. |
| I-142 | 14 | n.t. |
| I-143 | 35 | n.t. |
| I-144 | 52 | n.t. |

n.t.: not tested

試験例3 ICR系マウスにおけるホルマリン侵害刺激に対する抑制効果

実験にはICR系雄性マウス(5週齢)を使用し、ホルマリン侵害刺激に対する本発明化合物の抑制効果を調べた。被検化合物をゴマ油に溶解し、ホルマリン投与の2時間前にマウスに経口投与した後に、右後肢にホルマリン(2%、20 μ L)を皮下投与した。この実験ではホルマリン投与後30分間測定し、ホルマリン投与直後の5分間(第1相)と10から30分までの20分間(第2相)に分けた。痛みの強度は右後肢に対するlicking及びbiting行動の合計時間を指標にして被検化合物の抑制効果を測定し、ED₅₀ 値を算出した。

[表19]

| 化合物 | ホルマリン侵害刺激に対する抑制効果 (ED ₅₀) | |
|------|---------------------------------------|-------------|
| | 第1相 (mg/kg) | 第2相 (mg/kg) |
| I-6 | 2.5 | 4.0 |
| I-14 | 5.2 | 3.1 |
| I-23 | 1.5 | 1.0 |
| I-29 | 3.6 | 3.5 |

試験例4 ICR系マウスにおけるCompound 48/80誘発痒みに対する抑制効果

Inagakiらの方法 (Eur J Pharmacol 1999;367:361-371)を一部改変して実験を行った

。即ち、雌性ICR系マウスの予め剃毛した背部にcompound 48/80 ($3 \mu\text{g}/50 \mu\text{l}/\text{site}$) を皮内注射して反応を惹起し、その直後から観察される注射部位への後肢での引っ掻き回数を30分間に渡ってカウントした。披検化合物をゴマ油に溶解し、マウスに経口投与した後、あらかじめ設定した最高血中濃度が得られる時間にcompound 48/80 の接種によりかゆみを惹起した。痒み抑制の評価は、化合物投与群の引っ掻き回数と媒体投与群における引っ掻き回数とを比較することにより行ない、ED₅₀ 値を算出した。

I-23のED₅₀ 値は0.54mg/kgで、強い痒み抑制効果が認められた。

試験例5 モルモット気管支拡張作用

ウレタン麻酔下(1.4 g/kg, i. p.)でモルモットにアセチルコリン(ACh)を低濃度より5分間隔で順次静脈内投与し、直後に生じる気道収縮反応をKonzett & Rossler法を一部改変した方法で測定した。即ち、モルモットの気管を切開し、肺側にカニューレを装着して人工呼吸器(SN-480-7、シナノ製作所)を接続後、一定の空気(一回換気量:4 mL、換気回数:60回/分)を肺に送って人工換気を行い、吸入パイプの側枝よりオーバーフローする空気圧を圧トランスデューサー(TP-400T、日本光電)を用いて測定し、ひずみ圧力アンプ(日本光電:AP-601G)を介してプリンター(WT-645G、日本光電)に記録した。薬物はAChの静注1時間前に経口投与し、AChの用量反応曲線に及ぼす影響を検討し、モルモット気管支拡張効果の有意差検定を行った。

[0018] 製剤例

以下に示す製剤例1〜8は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。「活性成分」なる用語は、本発明化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、それらの製薬的に許容される塩またはそれらの溶媒和物を意味する。

製剤例1

硬質ゼラチンカプセルは次の成分を用いて製造する:

用量

(mg/カプセル)

| | |
|--------------|-----------|
| 活性成分 | 250 |
| デンプン(乾燥) | 200 |
| ステアリン酸マグネシウム | <u>10</u> |
| 合計 | 460mg |

製剤例2

錠剤は下記の成分を用いて製造する:

| | |
|--------------|----------------|
| | 用量 |
| | <u>(mg/錠剤)</u> |
| 活性成分 | 250 |
| セルロース(微結晶) | 400 |
| 二酸化ケイ素(ヒューム) | 10 |
| ステアリン酸 | <u>5</u> |
| 合計 | 665mg |

成分を混合し、圧縮して各重量665mgの錠剤にする。

製剤例3

以下の成分を含有するエアロゾル溶液を製造する:

| | |
|-----------------------|---------------|
| | <u>重量</u> |
| 活性成分 | 0. 25 |
| エタノール | 25. 75 |
| プロペラント22(クロロジフルオロメタン) | <u>74. 00</u> |
| 合計 | 100. 00 |

活性成分とエタノールを混合し、この混合物をプロペラント22の一部に加え、-30℃に冷却し、充填装置に移す。ついで必要量をステンレススチール容器へ供給し、残りのプロペラントで希釈する。バブルユニットを容器に取り付ける。

製剤例4

活性成分60mgを含む錠剤は次のように製造する:

| | |
|------|------|
| 活性成分 | 60mg |
| デンプン | 45mg |

| | |
|---------------------|------------|
| 微結晶性セルロース | 35mg |
| ポリビニルピロリドン(水中10%溶液) | 4mg |
| ナトリウムカルボキシメチルデンプン | 4. 5mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 0. 5mg |
| 滑石 | <u>1mg</u> |
| 合計 | 150mg |

活性成分、デンプン、およびセルロースはNo. 45メッシュU. S. のふるいにかけて、十分に混合する。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を得られた粉末と混合し、ついで混合物をNo. 14メッシュU. S. ふるいに通す。このようにして得た顆粒を50℃で乾燥してNo. 18メッシュU. S. ふるいに通す。あらかじめNo. 60メッシュU. S. ふるいに通したナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウム、および滑石をこの顆粒に加え、混合した後、打錠機で圧縮して各重量150mgの錠剤を得る。

製剤例5

活性成分80mgを含むカプセル剤は次のように製造する:

| | |
|--------------|------------|
| 活性成分 | 80mg |
| デンプン | 59mg |
| 微結晶性セルロース | 59mg |
| ステアリン酸マグネシウム | <u>2mg</u> |
| 合計 | 200mg |

活性成分、デンプン、セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、No. 45メッシュU. S. のふるいに通して硬質ゼラチンカプセルに200mgずつ充填する。

製剤例6

活性成分225mgを含む坐剤は次のように製造する:

| | |
|------------|---------------|
| 活性成分 | 225mg |
| 飽和脂肪酸グリセリド | <u>2000mg</u> |
| 合計 | 2225mg |

活性成分をNo. 60メッシュU. S. のふるいに通し、あらかじめ必要最小限に加熱して融解させた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。ついでこの混合物を、みかけ2gの型

に入れて冷却する。

製剤例7

活性成分50mgを含む懸濁剤は次のように製造する：

| | |
|--------------------|---------|
| 活性成分 | 50mg |
| ナトリウムカルボキシメチルセルロース | 50mg |
| シロップ | 1. 25ml |
| 安息香酸溶液 | 0. 10ml |
| 香料 | q. v. |
| 色素 | q. v. |
| 精製水を加え合計 | 5ml |

活性成分をNo. 45メッシュU. S. のふるいにかけて、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびシロップと混合して滑らかなペーストにする。安息香酸溶液および香料を水の一部で希釈して加え、攪拌する。ついで水を十分量加えて必要な体積にする。

製剤例8

静脈用製剤は次のように製造する：

| | |
|------------|--------|
| 活性成分 | 100mg |
| 飽和脂肪酸グリセリド | 1000ml |

上記成分の溶液は通常、1分間に1mlの速度で患者に静脈内投与される。

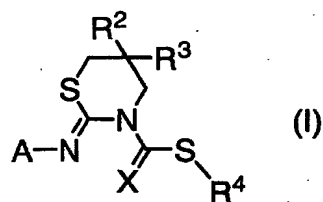
産業上の利用可能性

- [0019] カンナビノイド受容体アゴニスト作用を有する2-ナフチルイミノ-1, 3-チアジン誘導体が鎮痛効果、疼痛治療効果、抗搔痒効果、又は気管支拡張効果をを示すことを見出した。

請求の範囲

[1] 一般式(I):

[化1]



(式中、 R^2 及び R^3 は同一又は異なってC2-C4アルキル、C2-C4アルケニル、C1-C4アルコキシC1-C4アルキル、置換されていてもよいアミノC1-C4アルキル又はC3-C6シクロアルキルC1-C4アルキル;又は

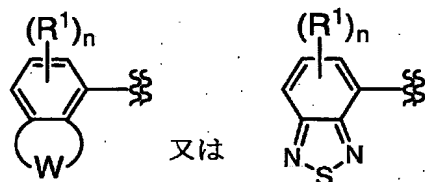
R^2 及び R^3 は隣接する炭素原子と一緒に、置換されていてもよい5-8員の非芳香族炭素環又は置換されていてもよい5-8員の非芳香族複素環を形成してもよい;

R^4 はC1-C6アルキル、ヒドロキシC1-C6アルキル、置換されていてもよいアミノC1-C6アルキル、又はC1-C6アルコキシC1-C6アルキル;

Xは酸素原子又は硫黄原子;

Aは式:

[化2]



(式中、 R^1 は同一又は異なって、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいアラールキルオキシ、シクロアルキル、ハロゲン原子、ヒドロキシ、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、置換されていてもよいカルバモイル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、置換されていてもよいアミノアルキル、アルコキ

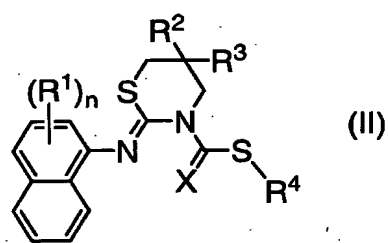
シイミノアルキル、アルコキシアルコキシ、アルキルチオアルコキシ、アルコキシカルボニルアルコキシ、カルボキシアルコキシ、アルキルスルホニルオキシ、置換されていてよいヘテロアリール、置換されていてよい非芳香族複素環式基、シアノ、シアノアルコキシ、又は式： $-C(=O)-R^H$ (R^H は水素原子、アルキル、置換されていてよいアリール、又は置換されていてよい非芳香族複素環式基)で示される基；

Wは(置換されていてよいヘテロ原子)を介在してもよいC2-C6アルキレン又は(置換されていてよいヘテロ原子)を介在してもよいC2-C4アルケニレン)；

nは0-7の整数)で示される化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

- [2] R^2 及び R^3 は隣接する炭素原子と一緒にあって、5または6員の炭素環を形成する請求項1記載の化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。
- [3] Wが $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ である請求項1記載の化合物、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。
- [4] 一般式(II)：

[化3]



(式中、 R^1 は同一又は異なって、アルキル、アルコキシ、置換されていてよいアミノ、ハロゲン原子、ヒドロキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、又はアルコキシカルボニルアルコキシ；

R^2 及び R^3 は同一又は異なってC2-C4アルキル；又は

R^2 及び R^3 は隣接する炭素原子と一緒にあって、5または6員のシクロアルカンを形成してもよい；

R^4 はC1-C6アルキル；

Xは酸素原子又は硫黄原子；

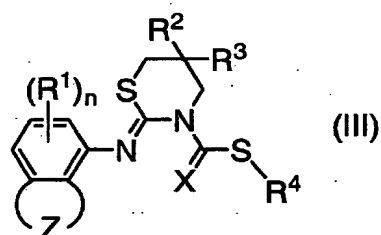
nは0～7の整数)で示される化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[5] R^1 が、フッ素原子、塩素原子、ジメチルアミノ、シアノ又はt-ブトキシカルボニルメトキシである請求項4記載の化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[6] nが0又は1である請求項4記載の化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[7] 一般式(III)：

[化4]



(式中、 R^1 は同一又は異なって、アルキル、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、ハロゲン原子、ヒドロキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、又はアルコキシカルボニルアルコキシ；

R^2 及び R^3 は同一又は異なってC2-C4アルキル；又は

R^2 及び R^3 は隣接する炭素原子と一緒にあって、5または6員のシクロアルカンを形成してよい；

R^4 はC1-C6アルキル；

Xは酸素原子又は硫黄原子；

Zは $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ；

nは0から3の整数)で示される化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[8] Zが $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である請求項7記載の化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

[9] Zが $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ である請求項7記載の化合物、その製薬上許容される塩又はそ

れらの溶媒和物。

- [10] n が0である請求項7記載の化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。
- [11] R^2 及び R^3 は隣接する炭素原子を含む6員のシクロアルカンである請求項4又は7記載の化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。
- [12] R^2 及び R^3 が同一又は異なってC2-C3アルキルである請求項1又は3-10のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。
- [13] R^4 がメチル又はエチルである請求項1-11のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。
- [14] 請求項1-13のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物。
- [15] カンナビノイド受容体アゴニストである請求項1-13のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物。
- [16] 鎮痛剤として使用される請求項14記載の医薬組成物。
- [17] 疼痛治療剤として使用される請求項14記載の医薬組成物。
- [18] 抗搔痒剤として使用される請求項14記載の医薬組成物。
- [19] 気管支拡張剤として使用される請求項14記載の医薬組成物。
- [20] 請求項1-13のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を投与することを特徴とするカンナビノイド受容体に関連する疾患の治療方法。
- [21] カンナビノイド受容体に関連する疾患の治療剤を製造するための請求項1-13のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/012086

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D279/06, 417/12, 513/20, A61K31/54, A61P11/08, 17/04, 25/04, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D279/06, 417/12, 513/20, A61K31/54, A61P11/08, 17/04, 25/04, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY, CAPLUS, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X Y | WO 2002/72562 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 19 September, 2002 (19.09.02), Full text; particularly, Claims; examples & US 2004/116326 A1 & EP 1375489 A1 | 1-17, 21 18, 19 |
| X Y | WO 2001/19807 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 22 March, 2001 (22.03.01), Full text; particularly, Claims; examples & EP 1219612 A1 | 1-17, 21 18, 19 |
| P, X | WO 2003/70277 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 28 March, 2003 (28.03.03), Full text; particularly, Claims; examples (Family: none) | 1-4, 6, 11-18, 21 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
25 November, 2004 (25.11.04)

Date of mailing of the international search report
14 December, 2004 (14.12.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/012086

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| Y | WO 2003/35109 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 01 May, 2003 (01.05.03), Full text; particularly, Claims; examples & JP 2003-201250 A | 18 |
| Y | FRIDE, E. et al., 'Cannabinoids and cystic fibrosis: A novel approach to etiology and therapy', J. Cannabis Ther., 2002, Vol.2, No.1, pages 59 to 71 | 19 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/012086

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 20

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 20 pertains to methods for treatment of the human body by surgery or therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT (continued to extra sheet.)

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/012086

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet (2)

and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D279/06, 417/12, 513/20, A61K31/54, A61P11/08, 17/04, 25/04, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D279/06, 417/12, 513/20, A61K31/54, A61P11/08, 17/04, 25/04, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY, CAPLUS, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| X | WO 2002/72562 A1 (塩野義製薬株式会社) 2002.09.19 全文、特に特許請求の範囲及び実施例参照 | 1-17, 21 |
| Y | & US 2004/116326 A1 & EP 1375489 A1 | 18, 19 |
| X | WO 2001/19807 A1 (塩野義製薬株式会社) 2001.03.22 全文、特に特許請求の範囲及び実施例参照 | 1-17, 21 |
| Y | & EP 1219612 A1 | 18, 19 |
| P, X | WO 2003/70277 A1 (塩野義製薬株式会社) 2003.11.13 全文、特に特許請求の範囲及び実施例参照 | 1-4, 6, |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25.11.2004

国際調査報告の発送日

14.12.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

淵野 留香

4P

9048

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|--|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| | 3. 08. 28 全文、特に特許請求の範囲及び実施例参照 (ファミリー無し) | 11-18, 21 |
| Y | WO 2003/35109 A1 (塩野義製薬株式会社) 200 3. 05. 01 全文、特に特許請求の範囲及び実施例参照 & JP 2003-201250 A | 18 |
| Y | FRIDE, E. et al. 'Cannabinoids and cystic fibros is: A novel approach to etiology and therapy' J. Cannabis T her., 2002, Vol. 2, No. 1, p. 59-71 | 19 |

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 20 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲20は、手術または治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。